

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード* (参考) |
|---------------------------|---------|----------------|-------------|
| C 0 7 D 239/48 | | C 0 7 D 239/48 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 K 31/505 | | A 6 1 K 31/505 | 4 C 0 8 6 |
| | 31/5377 | | 31/5377 |
| A 6 1 P 9/10 | | A 6 1 P 9/10 | |
| | 17/06 | | 17/06 |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 173 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|-----------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2000-591012(P2000-591012) | (71) 出願人 | アストラゼネカ アクチボラグ スウェーデン国 151 85 セーデルテル イエ (無番地) |
| (86) (22) 出願日 | 平成11年12月20日 (1999.12.20) | (72) 発明者 | ブラドベリー, ロバート・ヒュー イギリス国チェシャー エスケイ10・4テ イージー, マクレスフィールド, アルダー レイ・パーク |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成13年6月22日 (2001.6.22) | (72) 発明者 | ブレアウルト, グロリア・アン イギリス国チェシャー エスケイ10・4テ イージー, マクレスフィールド, アルダー レイ・パーク |
| (86) 国際出願番号 | P C T / G B 9 9 / 0 4 3 2 5 | (74) 代理人 | 弁理士 社本 一夫 (外5名) |
| (87) 国際公開番号 | W O 0 0 / 3 9 1 0 1 | | |
| (87) 国際公開日 | 平成12年7月6日 (2000.7.6) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 9 8 2 8 5 1 1 . 7 | | |
| (32) 優先日 | 平成10年12月24日 (1998.12.24) | | |
| (33) 優先権主張国 | イギリス (GB) | | |

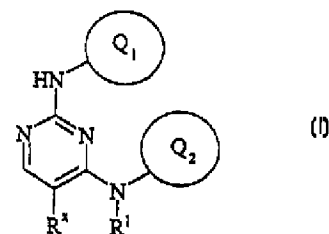
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリミジン化合物

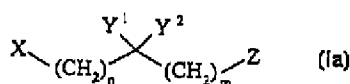
(57) 【要約】

式 (I) のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル [式中: R^1 は前記に定めた任意置換基であり; R^2 は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、メルカプト、カルボキシ、スルファモイル、ホルムアミド、ウレイドもしくはカルバモイル、または式 (I b) の基から選択され; A-B-C は前記に定めたものであり; Q_1 および Q_2 は独立してアリール、5-または6-員単環部分; および9-または10-員2環式複素環部分から選択され; Q_1 および Q_2 のうち一方または両方は、置換可能な任意の炭素原子上に式 (I a) の置換基1個をもち、 Q_1 および Q_2 はさらに置換基をもつことができる] は、抗癌薬として有用である。それらの製造方法、およびそれらを含有する医薬組成物を記載する。

【化1】



(I)

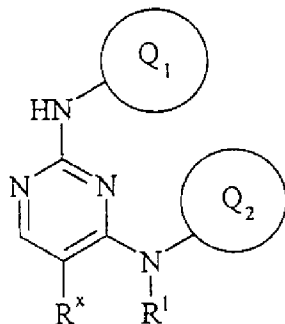


(Ia)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式（I）のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル；

【化1】



(I)

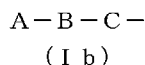
式中：

R¹は、水素、C₁₋₆アルキル〔独立してハロ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ-（C₁₋₄アルキル）アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、カルバモイル、-NHCO C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、フェニルチオ、フェノキシ、ビリジル、モルホリノから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい〕、ベンジル、2-フェニルエチル、C₃₋₅アルケニル〔独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基、または1個のフェニル置換基で置換されていてもよい〕、N-フタルイミド-C₁₋₄アルキル、C₃₋₅アルキニル〔1個のフェニル置換基で置換されていてもよい〕、およびC₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキルから選択され；

ここで、R¹中のフェニルまたはベンジル基は、独立して下記のものから選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい：ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ-（C₁₋₃アルキル）アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₃アルキル〔独立してハロ、シアノ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ-（C₁₋₃アルキル）アミノ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい〕、C₃₋₅アルケニル〔独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換

基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、メルカプト、 C_{1-3} アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-3} アルコキシカルボニル；

R^x は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、メルカプト、カルボキシ、スルファモイル、ホルムアミド、ウレイドもしくはカルバモイル、または式 (I b) の基：



から選択され；

この式中：

Aは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニルおよび C_{3-6} アルキニルは、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、ホルムアミド、ウレイド、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；フェニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールは1個以上のハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、ホルムアミド、ウレイド、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニルおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；

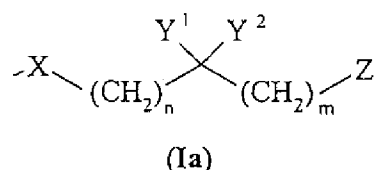
Bは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}アルキル)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)-$ であるか、あるいはBは直接結合であり；

Cは、 C_{1-4} アルキレンまたは直接結合であり；

Q₁およびQ₂は、独立してアリール、5-または6-員単環部分（環炭素原子を介して結合し、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の異種原子を含む）；および9-または10-員2環式複素環部分（環炭素原子を介して結合し、1または2個の窒素原子を含み、さらに窒素、酸素および硫黄から選択される1または2個の異種原子を含んでもよい）から選択され；

Q₁およびQ₂のうち一方または両方は、置換可能な任意の炭素原子上に式（I a）の置換基1個をもち、Q₂は置換可能な任意の炭素原子上にさらに式（I a）の置換基をもつことができ；

【化2】



〔ただし、Q₁中に存在する場合、式（I a）の置換基は-NH-結合に隣接しない〕；

この式中；

Xは、-CH₂-、-O-、-NH-、-NR^y-または-S-であり〔ここでR^yはC₁₋₄アルキルであり、これはハロ、アミノ、シアノ、C₁₋₄アルコキシまたはヒドロキシから選択される1個の置換基で置換されていてもよい〕；

Y¹は、H、C₁₋₄アルキルまたはZに関して定めたものであり；

Y²は、HまたはC₁₋₄アルキルであり；

Zは、R^aO-、R^bR^cN-、R^dS-、R^eR^fNNR^g-、窒素結合ヘテロアリールまたは窒素結合ヘテロサイクル〔ヘテロサイクルは環炭素または環窒素上においてC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルカノイルで置換されていてもよい〕であり、これらにおいて、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^fおよびR^gは、独立して水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₈シクロアルキルから選択され、これらにおいてC₁₋₄アルキルおよびC₂₋₄アルケニルは1個以上のフェニルで置換されていてもよく；

nは1、2または3であり；

mは1、2または3であり；

Q_1 は、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して下記のものから選択される最高4個の置換基をもつことができ：ハロ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル〔最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい〕、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-5} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} アルキル、フルオロ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-3} アルキル、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ- C_{1-3} アルキル、シアノ- C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、カルボキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキル、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルキル、N、N-ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル- C_{1-4} アルキル、ピロリジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペリジノ- C_{1-3} アルキル、ピペラジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、モルホリノ- C_{1-3} アルキル、チオモルホリノ- C_{1-3} アルキル、イミダゾ-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルスルフィニル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルスルホニル、ウレイド、N'- (C_{1-4} アルキル) ウレイド、N' , N'-ジ- (C_{1-4} アルキル) ウレイド、N'- (C_{1-4} アルキル) -N- (C_{1-4} アルキル) ウレイド、N' , N'-ジ- (C_{1-4} アルキル) -N- (C_{1-4} アルキル) ウレイド、カルバモイル、N- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、N、N-ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノ、スルファモイル、N- (C_{1-4} アルキル) スルファモイル、N、N-ジ- (C_{1-4} アルキル) スルファモイル；

Q_1 は、同様に独立して、または適切な場合は前記置換基のほかに、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して C_{3-8} シクロアルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルコキシ、フェニルチオ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、ベンゾイミダゾール-2-イル、フェノキシ、および5-または6-員芳

香族複素環（環炭素原子を介して結合し、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個の異種原子を含む）から選択される最高2個の他の置換基をもつことができ；これらのナフチル、フェニル、ベンゾイル、フェノキシ、5-または6-員芳香族複素環式置換基、ならびにフェニル-C₁₋₄アルキル、フェニルチオおよびフェニル-C₁₋₄アルコキシ置換基中のフェニル基は、独立してハロ、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシから選択される最高5個の置換基をもつことができ；

Q₂は、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して下記のものから選択される最高4個の置換基をもつことができ：ハロ、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル [最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₅アルカノイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₃アルキル、ジ- (C₁₋₄アルキル) アミノ-C₁₋₃アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₃アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N、N-ジ- (C₁₋₄アルキル) カルバモイル-C₁₋₄アルキル、ピロリジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペリジノ-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、モルホリノ-C₁₋₃アルキル、チオモルホリノ-C₁₋₃アルキル、イミダゾ-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、C₁₋₄アルコキシ、シアノ-C₁₋₄アルコキシ、カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、N、N-ジ- (C₁₋₄アルキル) カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、2-アミノエトキシ、2-C₁₋₄アルキルアミノエトキシ、2-ジ- (C₁₋₄アルキル) アミノエトキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルコキシ、2-ヒドロキシエトキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₂₋₄アルコキシ、2-C₁₋₄アルコキシエトキシ、カルボキシ-C₁₋₄アルコキシ、2-ピロリジン-1-イル-エトキシ、2-ピペリジノ-エトキシ、2-ピペラジン-

1-イル-エトキシ、2-モルホリノ-エトキシ、2-チオモルホリノ-エトキシ、2-イミダゾ-1-イル-エトキシ、 C_{3-5} アルケニルオキシ、 C_{3-5} アルキニルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルスルフィニル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルスルホニル、ウレイド、 N' -(C_{1-4} アルキル)ウレイド、 N' 、 N' -ジ-(C_{1-4} アルキル)ウレイド、 N' -(C_{1-4} アルキル)- N -(C_{1-4} アルキル)ウレイド、カルバモイル、 N -(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、 N 、 N -ジ-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノ、スルファモイル、 N -(C_{1-4} アルキル)スルファモイル、 N 、 N -ジ-(C_{1-4} アルキル)スルファモイル；

Q_2 は、同様に独立して、または適切な場合は前記置換基のほかに、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して C_{3-8} シクロアルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルコキシ、フェニルチオ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、ベンゾイミダゾール-2-イル、および5-または6-員芳香族複素環（環炭素原子を介して結合し、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個の異種原子を含む）から選択される最高2個の他の置換基をもつことができ；これらのナフチル、フェニル、ベンゾイル、フェノキシ、5-または6-員芳香族複素環式置換基、ならびにフェニル- C_{1-4} アルキル、フェニルチオおよびフェニル- C_{1-4} アルコキシ置換基中のフェニル基は、独立してハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1または2個の置換基をもつことができる。

【請求項2】 R^1 が水素、メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$ である、請求項1に記載のピリミジン誘導体；またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項3】 R^x が、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、シアノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、エトキシ、エトキシメチル、ビニル、アリルオキシメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエトキシメチル、4-ヒドロ

キシプトキシメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ウレイドメチル、ホルムアミドメチル、メチルアミノメチル、イソプロピルアミノカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ベンゾイルアミノ、4-フェニルブチリル、2-フェニルビニル（フルオロで置換されていてもよい）、ベンジルオキシメチル、シクロヘキシルオキシメチル、3-シクロペンチルプロピオニル、モルホリノ、フリル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリルオキシメチル（メチルで置換されていてもよい）、キノリニルアミノメチル、ベンゾチエニルアミノメチル、ピラゾリルアミノメチル、イソオキサゾリルアミノメチル、チアゾリルチオメチルおよびテトラゾリルチオメチルから選択される、請求項1または2に記載のピリミジン誘導体；またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項4】 Q_1 および Q_2 がフェニル、ピリジル、インダニル、インダゾリル、インドリル、キノリル、ピラゾリルまたはチアゾリルから選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載のピリミジン誘導体；またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項5】 式(I a)の置換基が3-アミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-メチルアミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-ジメチルアミノプロボキシ、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-エチルアミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-ジエチルアミノプロボキシ、3-イソプロピルアミノプロボキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロボキシ、3-イソブチルアミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-tert-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-エトキシ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-(N-イソプロピル-N-ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシプロボキシ、3-(N-アリル-N-メチルアミノ)-2-ヒドロキシプロボキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロボキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロボキシ、3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロボキシ、3-モルホリノプロボキシ、3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-シクロペンチルアミノ-2-ヒドロキシプロボキシ、3-ピロリジン-1

－イル－2－ヒドロキシプロポキシ、3－イミダゾール－1－イルプロポキシ、3－(N', N'－ジメチルヒドラジノ)－2－ヒドロキシプロポキシ、3－N', N'－ジメチルアミノプロピルアミノ、3－N', N'－ジメチルアミノ－2, 2－ジメチルプロピルアミノ、3－N', N'－ジメチルアミノ－2－ヒドロキシ－N－メチルプロピルアミノ、3－N'－イソプロピルアミノプロピルアミノまたは3－イミダゾール－1－イルプロピルアミノである、請求項1～4のいずれか1項に記載のピリミジン誘導体；またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項6】 Q_2 がハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ－ C_{1-3} アルキル、フルオロ－ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ－ C_{1-3} アルキル、モルホリノ、 C_{1-4} アルコキシ、2－モルホリノ－エトキシ、2－イミダゾール－1－イル－エトキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、カルバモイル、アミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノ、スルファモイル、フェニル－ C_{1-4} アルキル、フェニル－ C_{1-4} アルコキシ、フェニルおよびフェノキシで置換されていてもよい、請求項1～5のいずれか1項に記載のピリミジン誘導体；またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項7】 Q_1 がハロで置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか1項に記載のピリミジン誘導体；またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項8】 式(I a)の置換基が Q_1 上にある、請求項1～7のいずれか1項に記載のピリミジン誘導体；またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項9】 請求項1～8のいずれか1項に記載の下記のピリミジン誘導体：

5－ブロモ－2－{4－[2－ヒドロキシ－3－(N, N－ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}－4－アニリノピリミジン；

5－ブロモ－2－{4－[2－ヒドロキシ－3－(N, N－ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}－4－(ピリド－2－イルアミノ)ピリミジン；

5－ブロモ－2－{4－[2－ヒドロキシ－3－(イソプロピルアミノ)プロ

ボキシ] アニリノ} - 4 - (6-メチルピリド-2-イルアミノ) ピリミジン;
 5-ブロモ-2- {4- [3- (イソプロピルアミノ) プロボキシ] アニリノ
 } - 4- アニリノピリミジン;
 5-ブロモ-2- {4- [3- (イミダゾール-1-イル) プロボキシ] アニ
 リノ} - 4- (6-メチルピリド-2-イルアミノ) ピリミジン; もしくは
 4-アニリノ-5-ブロモ-2- {4- [2-ヒドロキシ-2-メチル-3-
 (イソプロピルアミノ) プロボキシ] アニリノ} ピリミジン;
 またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項10】 請求項1～8のいずれか1項に記載の下記のピリミジン誘導
 体:

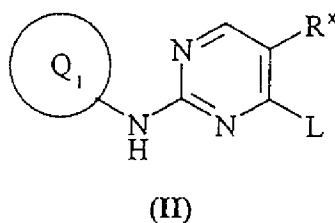
5-ブロモ-2- {4- [2-ヒドロキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ)
 プロボキシ] アニリノ} - 4- (4-クロロアニリノ) ピリミジン; もしくは
 5-ブロモ-2- {4- [2-ヒドロキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ)
 プロボキシ] アニリノ} - 4- [N- (4, 4, 4-トリフルオロプロチル) アニ
 リノ] ピリミジン;

またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル。

【請求項11】 式(I)のピリミジン誘導体を製造するための、下記を含む
 方法:

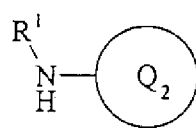
a) 式(II)のピリミジン:

【化3】



(式中、Lは置換可能な基である)を式(III)の化合物:

【化4】

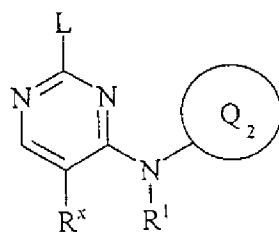


(III)

と反応させる；

b) 式 (IV) のピリミジン：

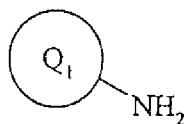
【化5】



(IV)

(式中、Lは置換可能な基である)を式 (V) の化合物：

【化6】

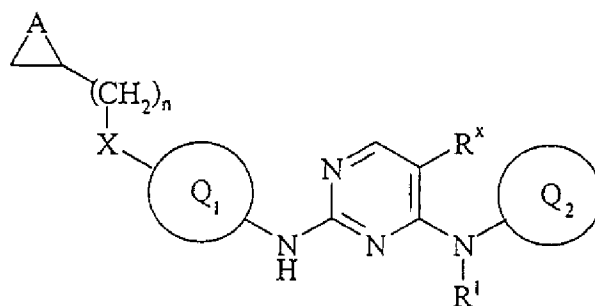


(V)

と反応させる；

c) 式 (I) においてnが1、2または3であり、mが1であり、Y²がHであり、Y¹がOH、NH₂またはSHである化合物については、式 (VI) の3-員ヘテロアルキル環：

【化7】



(VI)

(式中、AはO、SまたはNHである)を式(VII)の求核体:

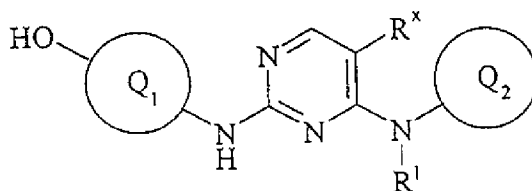


(VII)

(式中、DはHまたは適切な対イオンである)と反応させる;

d) 式(I)においてXが酸素である化合物については、式(VIII)のアルコール:

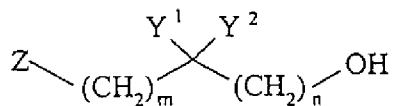
【化8】



(VIII)

を式(IX)のアルコール:

【化9】

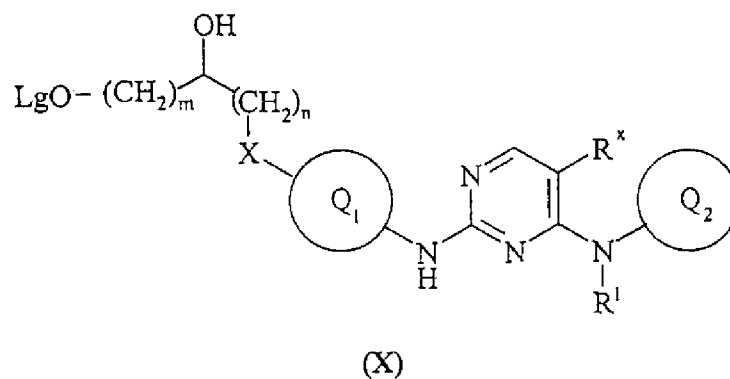


(IX)

と反応させる;

e) 式(I)においてXが $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-S-$ であり、 Y^1 がOHであり、 Y^2 がHであり、mが2または3である化合物については、式(X)の化合物:

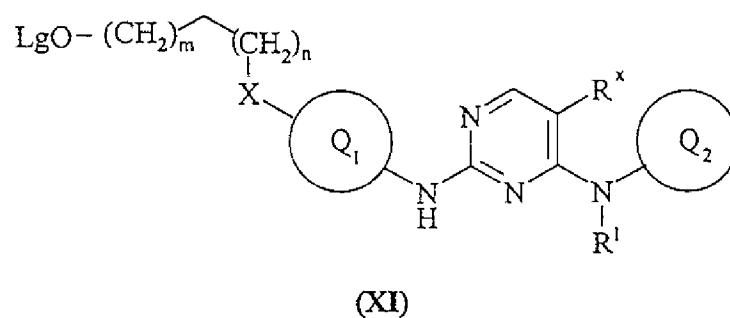
【化10】



(式中、LgOは脱離基である)を式(VII)の求核体と反応させる；

f) 式(I)においてXが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{S}-$ であり、 Y^1 および Y^2 がHであり、nが1、2または3であり、mが1、2または3である化合物については、式(XI)の化合物：

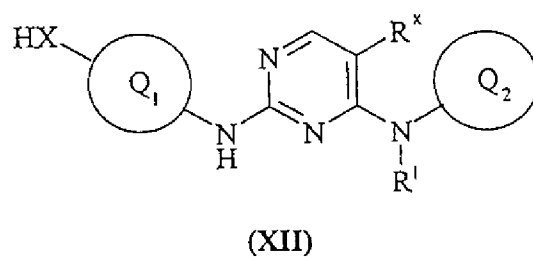
【化11】



(式中、LgOは脱離基である)を式(VII)の求核体と反応させる；

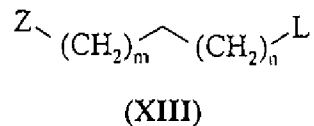
g) 式(I)においてXが $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{S}-$ であり、 Y^1 および Y^2 がHであり、nが1、2または3であり、mが1、2または3である化合物については、式(XII)の化合物：

【化12】



を式 (X I I I) の化合物 :

【化 1 3】



(式中、Lは置換可能な基である)と反応させる；

h) 式 (I) においてZがHS-である化合物については、対応する化合物中のチオアセテート基を変換する；

次いで必要ならば：

i) 式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に変換する；

i i) 保護基を除去する；

i i i) 医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルを形成する。

【請求項 1 2】 温血動物において抗癌効果を生じる方法であって、その動物に有効量の請求項 1～10のいずれか1項に記載の式 (I) のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルを投与することを含む方法。

【請求項 1 3】 温血動物において抗癌効果を生じるのに使用するための医薬の製造における、請求項 1～10のいずれか1項に記載の式 (I) のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルの使用。

【請求項 1 4】 請求項 1～10のいずれか1項に記載の式 (I) のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル、および医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、細胞周期阻害活性をもつためそれらの抗癌（たとえば抗細胞増殖、抗細胞移動および／またはアポトーシス）活性を得るのに有用であり、したがってヒトまたは動物の身体を処置する方法に有用である、ピリミジン誘導体に関する。本発明はまた、それらのピリミジン誘導体の製造方法、それらを含有する医薬組成物、および医薬の製造におけるそれらの使用、または温血動物、たとえばヒトにおいて抗癌（抗細胞増殖／細胞移動および／またはアポトーシス）効果を生じるための使用に関する。

【0002】

サイクリンと呼ばれる細胞内タンパク質ファミリーは、細胞周期に中心的な役割を果たす。サイクリンの合成および分解は、細胞周期中にそれらの発現レベルが変動するように、厳密に制御されている。サイクリンはサイクリン依存性セリン／トレオニンキナーゼ（CDK）に結合し、この結合は細胞内でのCDK（CDK1、CDK2、CDK4および／またはCDK6）にとって必須である。これらの因子がそれぞれ連携してCDK活性を調節する様式の詳細は、厳密にはほとんど分かっていないが、2者間のバランスにより細胞がその細胞周期を進むかが指令される。

【0003】

最近の癌遺伝子および腫瘍抑制遺伝子の集中的な研究で、細胞周期に立ち入った調節が腫瘍におけるマイトジェネシスの重要な制御点であることが確認された。さらに、CDKは多数の癌遺伝子信号伝達経路の下流にあると思われる。サイクリンのアップレギュレーションおよび／または内因性阻害物質の欠失によるCDK活性の調節異常は、マイトジェニック信号伝達経路と腫瘍細胞増殖との間の重要な軸であると思われる。

【0004】

したがって、細胞周期キナーゼの阻害薬、特にCDK2、CDK4および／またはCDK6（それぞれS期、G1-SおよびG1-S期において作動する）の阻害薬は、細胞増殖、たとえば哺乳動物癌細胞の成長の選択的な細胞増殖阻害

薬として価値があるはずであると認められた。

【0005】

さらに、信号伝達経路に関与するフォーカルアドヒージョンキナーゼ（FAK）の阻害はアポトーシス（細胞死）を誘発し、および／または細胞移動を阻害するので、FAK阻害薬は抗癌薬として価値があると考えられる。

【0006】

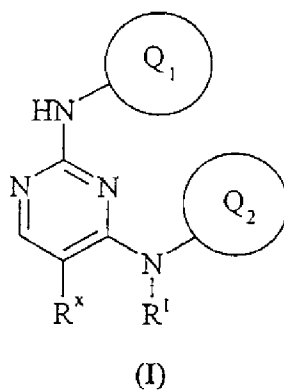
本発明は、意外にも特定の2，4-ピリミジン化合物が細胞周期キナーゼの作用を阻害し、CDK2、CDK4および／またはCDK6に対して選択性を示し、かつFAKを阻害し、したがって抗癌（抗細胞移動／細胞増殖および／またはアポトーシス）特性をもつという知見に基づく。そのような特性は、異常な細胞周期および細胞増殖に関連する疾病状態、たとえば癌（充実性腫瘍および白血病）、線維増殖性および分化性障害、乾癬、慢性関節リウマチ、カボジ肉腫、血管腫、急性および慢性神経障害、アテローム、アテローム性硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、ならびに網膜血管増殖を伴う眼疾患の処置に価値があると期待される。

【0007】

本発明によれば、式（I）のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルが提供される：

【0008】

【化14】



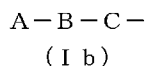
【0009】

式中：

R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル [独立してハロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $-NHCO C_{1-4}$ アルキル、トリフルオロメチル、フェニルチオ、フェノキシ、ビリジル、モルホリノから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい]、ベンジル、2-フェニルエチル、 C_{3-5} アルケニル [独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基、または1個のフェニル置換基で置換されていてもよい]、 N -フタルイミド- C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} アルキニル [1個のフェニル置換基で置換されていてもよい]、および C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルから選択され；

ここで、 R^1 中のフェニルまたはベンジル基は、独立して下記のものから選択される最高3個の置換基で置換されていてもよい：ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキル [独立してハロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルケニル [独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、メルカプト、 C_{1-3} アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-3} アルコキシカルボニル；

R^x は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、メルカプト、カルボキシ、スルファモイル、ホルムアミド、ウレイドもしくはカルバモイル、または式 (I b) の基：



から選択され；

この式中：

Aは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニルおよび C_{3-6} アルキニルは、ハロ、ニトロ、シアノ、

アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、ホルムアミド、ウレイド、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；フェニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールは1個以上のハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、ホルムアミド、ウレイド、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニルおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；

B は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}\text{アルキル})-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)-$ であるか、あるいは B は直接結合であり；

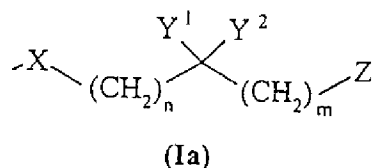
C は、 C_{1-4} アルキレンまたは直接結合であり；

Q_1 および Q_2 は、独立してアリール、5-または6-員単環部分（環炭素原子を介して結合し、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の異種原子を含む）；および9-または10-員2環式複素環部分（環炭素原子を介して結合し、1または2個の窒素原子を含み、さらに窒素、酸素および硫黄から選択される1または2個の異種原子を含んでもよい）から選択され；

Q_1 および Q_2 のうち一方または両方は、置換可能な任意の炭素原子上に式(I a)の置換基1個をもち、 Q_2 は置換可能な任意の炭素原子上にさらに式(I a)の置換基をもつことができ；

【0010】

【化15】



【0011】

[ただし、Q₁中に存在する場合、式(Ia)の置換基は-NH-結合に隣接しない]；

この式中：

Xは、-CH₂-、-O-、-NH-、-NR^y-または-S-であり[ここでR^yはC₁₋₄アルキルであり、これはハロ、アミノ、シアノ、C₁₋₄アルコキシまたはヒドロキシから選択される1個の置換基で置換されていてもよい]；

Y¹は、H、C₁₋₄アルキルまたはZに関して定めたものであり；

Y²は、HまたはC₁₋₄アルキルであり；

Zは、R^aO-、R^bR^cN-、R^dS-、R^eR^fNNR^g-、窒素結合ヘテロアリールまたは窒素結合ヘテロサイクル[ヘテロサイクルは環炭素または環窒素上においてC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルカノイルで置換されていてもよい]であり、これらにおいて、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^fおよびR^gは、独立して水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₈シクロアルキルから選択され、これらにおいてC₁₋₄アルキルおよびC₂₋₄アルケニルは1個以上のフェニルで置換されていてもよく；

nは1、2または3であり；

mは1、2または3であり；

Q₁は、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して下記のものから選択される最高4個の置換基をもつことができ：ハロ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル[最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₅アルカノイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₃アルキル、ジ- (C₁₋₄アルキル) アミノ-C₁₋₃アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキル

、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、カルボキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコシカルボニル- C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキル、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルキル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル- C_{1-4} アルキル、ピロリジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペリジノ- C_{1-3} アルキル、ピペラジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、モルホリノ- C_{1-3} アルキル、チオモルホリノ- C_{1-3} アルキル、イミダゾ-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルスルフィニル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルスルホニル、ウレイド、 N' - (C_{1-4} アルキル) ウレイド、 N' 、 N' -ジ- (C_{1-4} アルキル) ウレイド、 N' - (C_{1-4} アルキル) - N - (C_{1-4} アルキル) ウレイド、 N' 、 N' -ジ- (C_{1-4} アルキル) - N - (C_{1-4} アルキル) ウレイド、カルバモイル、 N - (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノ、スルファモイル、 N - (C_{1-4} アルキル) スルファモイル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル) スルファモイル；

Q_1 は、同様に独立して、または適切な場合は前記置換基のほかに、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して C_{3-8} シクロアルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルコキシ、フェニルチオ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、ベンゾイミダゾール-2-イル、フェノキシ、および5-または6-員芳香族複素環（環炭素原子を介して結合し、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個の異種原子を含む）から選択される最高2個の他の置換基をもつことができ；これらのナフチル、フェニル、ベンゾイル、フェノキシ、5-または6-員芳香族複素環式置換基、ならびにフェニル- C_{1-4} アルキル、フェニルチオおよびフェニル- C_{1-4} アルコキシ置換基中のフェニル基は、独立してハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される最高5個の置換基をもつことができ；

Q_2 は、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して下記のものから選択される

最高4個の置換基をもつことができ：ハロ、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル [最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₅アルカノイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₃アルキル、ジ- (C₁₋₄アルキル) アミノ-C₁₋₃アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₃アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N、N-ジ- (C₁₋₄アルキル) カルバモイル-C₁₋₄アルキル、ピロリジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペリジノ-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、モルホリノ-C₁₋₃アルキル、チオモルホリノ-C₁₋₃アルキル、イミダゾ-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、C₁₋₄アルコキシ、シアノ-C₁₋₄アルコキシ、カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、N、N-ジ- (C₁₋₄アルキル) カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、2-アミノエトキシ、2-C₁₋₄アルキルアミノエトキシ、2-ジ- (C₁₋₄アルキル) アミノエトキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルコキシ、2-ヒドロキシエトキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₂₋₄アルコキシ、2-C₁₋₄アルコキシエトキシ、カルボキシ-C₁₋₄アルコキシ、2-ピロリジン-1-イル-エトキシ、2-ピペリジノ-エトキシ、2-ピペラジン-1-イル-エトキシ、2-モルホリノ-エトキシ、2-チオモルホリノ-エトキシ、2-イミダゾ-1-イル-エトキシ、C₃₋₅アルケニルオキシ、C₃₋₅アルキニルオキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルチオ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルスルフィニル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルスルホニル、ウレイド、N' - (C₁₋₄アルキル) ウレイド、N' , N' -ジ- (C₁₋₄アルキル) ウレイド、N' - (C₁₋₄アルキル) -N- (C₁₋₄アルキル) ウレイド、N' , N' -ジ- (C₁₋₄アルキル) -N- (C₁₋₄アルキル) ウレイド、カルバモイル、N- (C₁₋₄アルキル)

) カルバモイル、N, N-ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノ、スルファモイル、N- (C_{1-4} アルキル) スルファモイル、N, N-ジ- (C_{1-4} アルキル) スルファモイル;

Q_2 は、同様に独立して、または適切な場合は前記置換基のほかに、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して C_{3-8} シクロアルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルコキシ、フェニルチオ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、ベンゾイミダゾール-2-イル、および5-または6-員芳香族複素環(環炭素原子を介して結合し、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1~3個の異種原子を含む)から選択される最高2個の他の置換基をもつことができ; これらのナフチル、フェニル、ベンゾイル、フェノキシ、5-または6-員芳香族複素環式置換基、ならびにフェニル- C_{1-4} アルキル、フェニルチオおよびフェニル- C_{1-4} アルコキシ置換基中のフェニル基は、独立してハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1または2個の置換基をもつことができる。

【0012】

基(I b)中のAの定義に含まれる”ヘテロサイクル”に適した意味は、4~12個の原子を含み、そのうち少なくとも1個は窒素、硫黄または酸素から選択される完全飽和、単環式または2環式環であり、それらにおいて $-CH_2-$ 基は $-C(O)-$ で交換されていてもよく、環硫黄原子は酸化されてS-オキシド(1以上)を形成していてもよい。適切には、”ヘテロサイクル”は5もしくは6個の原子を含む単環式環、または9もしくは10個の原子を含む2環式環である。”ヘテロサイクル”は、窒素結合または炭素結合であってよい。”ヘテロサイクル”に適した意味には、モルホリノ、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキサニルおよびジオキサラニルが含まれる。好ましくは”ヘテロサイクル”は、モルホリン、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリジニル、チオモルホリンまたはホモピペラジニルである。より好ましくは”ヘテロサイクル”は、モルホリノである。

【0013】

基 (I b) 中の A の定義に含まれる”ヘテロアリール”に適した意味は、4～12個の原子を含み、そのうち少なくとも1個は窒素、硫黄または酸素から選択される部分不飽和または完全不飽和、単環式または2環式環であり、それらにおいて $-CH_2-$ 基は $-C(O)-$ で交換されていてもよく、環硫黄および／または窒素原子は酸化されてS-オキシド(1以上)および／またはN-オキシドを形成していてもよい。適切な”ヘテロアリール”は、5もしくは6個の原子を含む単環式環、または9もしくは10個の原子を含む2環式環である。”ヘテロアリール”は、窒素結合または炭素結合であってよい(ただし、窒素結合により中性化合物が生成する場合は窒素結合のみ)。”ヘテロアリール”に適した意味には、チエニル、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、ピロリルまたはピラゾリルが含まれる。好ましくは”ヘテロアリール”は、フリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラゾリルおよびピラゾリルが含まれる。より好ましくは”ヘテロアリール”は、イミダゾール-1-イル、フル-3-イル、イソオキサゾール-3-イル、ベンゾチエン-6-イル、キノリン-6-イル、ピラゾール-3-イル、チアゾール-2-イルまたはテトラゾール-5-イルである。

【0014】

基 (I a) 中の Z が”窒素結合ヘテロアリール”である場合、それに適した意味は、ある程度の不飽和をもち、4～12個の原子を含み、そのうち少なくとも1個は窒素から選択され、さらに所望により1～3個の原子は窒素、硫黄または酸素から選択される単環式または2環式環であり、それらにおいて $-CH_2-$ 基は $-C(O)-$ で交換されていてもよく、環硫黄および／または窒素原子は酸化されてS-オキシド(1以上)および／またはN-オキシドを形成していてもよい。適切な”窒素結合ヘテロアリール”は、5もしくは6個の原子を含む単環式環、または9もしくは10個の原子を含む2環式環である。窒素結合により中性化合物が生成する。”窒素結合ヘテロアリール”に適した意味には、イミダゾール-1-イル、ピロリン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリン-1-

ーイル、トリアゾールー1ーイル、インドールー1ーイル、イソインドールー2ーイル、インドリンー1ーイル、ベンゾイミダゾールー1ーイル、ピロールー1ーイルまたはピラゾールー1ーイルが含まれる。好ましくは、”窒素結合ヘテロアリール”はイミダゾールー1ーイルである。

【0015】

基(I a)中のZが”窒素結合ヘテロサイクル”である場合、それに適した意味は、ある程度の不飽和をもち、4～12個の原子を含み、そのうち少なくとも1個は窒素から選択され、さらに所望により1～3個の原子は窒素、硫黄または酸素から選択される不飽和単環式または2環式環であり、それらにおいて $-CH_2-$ 基は $-C(O)-$ で交換されていてもよく、環硫黄原子は酸化されてS-オキシド(1以上)を形成していてもよい。適切には、”窒素結合ヘテロサイクル”は5もしくは6個の原子を含む単環式環、または9もしくは10個の原子を含む2環式環である。”窒素結合ヘテロサイクル”に適した意味には、ピロリジンー1ーイル、ピペリジノ、ピペラジーンー1ーイル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジンー1ーイルまたはホモビペラジーンー1ーイルが含まれる。好ましくは、”窒素結合ヘテロサイクル”は、ピロリジンー1ーイル、ピペラジーンー1ーイルまたはモルホリノである。

【0016】

Q_1 および Q_2 が、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の異種原子を含む5ーもしくは6ー員単環部分、または1もしくは2個の窒素原子を含み、さらに窒素、酸素および硫黄から選択される1または2個の異種原子を含んでもよい9ーまたは10ー員2環式複素環部分である場合、それらに適した意味は下記のものである：芳香族ヘテロサイクル、たとえばピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、p-イソオキサジン、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニルまたはナフチリジニル、インドール、イソインドゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[1, 5-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-c]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、イミダ

ゾ [1, 5-a] ヒリミジン; またはその部分もしくは完全水素化誘導体、たとえば 1, 2-ジヒドロピリジル、1, 2-ジヒドロキノリル (すべて環炭素原子により結合)、ただし、ピリミジン環へのアミノ結合を含む不安定なアミナル型結合は存在しない。

【 0 0 1 7 】

Q_1 が独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個の異種原子を含む5-または6-員単環部分であるとき、 Q_1 が式(I a)または(I a')の置換基をもつ場合に(I a)または(I a')の置換基は-NH-結合に隣接しない様式でピリミジン環に結合することは自明であろう。たとえば1, 2, 3-トリアゾール-4-イルまたは1, 2, 3-トリアゾール-5-イルは、 Q_1 が式(I a)または(I a')の置換基をもつ場合には Q_1 に適した意味ではない。式(I)の化合物それぞれに少なくとも1つの(I a)または(I a')の置換基があるが、そのような置換基を Q_2 がもちうることは自明であろう(この場合、 Q_1 が式(I a)または(I a')の置換基をもたないときは、たとえば1, 2, 3-トリアゾール-4-イルまたは1, 2, 3-トリアゾール-5-イルは Q_1 に適した意味である)。

【 0 0 1 8 】

Q_1 または Q_2 が 1 または 2 個の窒素原子を含む 9-または 10-員 2 環式複素環部分である場合、 Q_1 または Q_2 が 2 環式複素環部分の 2 つの環のいずれから結合していてもよいことは自明であろう。

【 0 0 1 9 】

[illegible]

ノキサリニル、1-フタラジニル、6-フタラジニル、1, 5-ナフチリジン-2-イル、1, 5-ナフチリジン-3-イル、1, 6-ナフチリジン-3-イル、1, 6-ナフチリジン-7-イル、1, 7-ナフチリジン-3-イル、1, 7-ナフチリジン-6-イル、1, 8-ナフチリジン-3-イル、2, 6-ナフチリジン-6-イル、または2, 7-ナフチリジン-3-イルである。

【0020】

Q₁およびQ₂が5-もしくは6-員単環部分または9-もしくは10-員2環式複素環部分である場合、それは特にピリジル、インダゾリル、インドリル、キノリル、ピラゾリルまたはチアゾリルである。より具体的には2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1H-5-インダゾリル、5-インドリル、6-キノリル、3-ピラゾリルまたは2-チアゾリルである。

【0021】

Q₁およびQ₂が”アリール”である場合にそれに適した意味は、4～12個の原子を含む完全または部分不飽和単環式または2環式炭素環である。適切には、”アリール”は5もしくは6個の原子を含む単環式環、または9もしくは10個の原子を含む2環式環である。”アリール”に適した意味には、フェニル、ナフチル、テトラリニルまたはインダニルが含まれる。”アリール”は特にフェニル、ナフチルまたはインダニルである。より好ましくは、”アリール”はフェニルまたはナフチルである。

【0022】

環置換基が5-または6-員芳香族ヘテロサイクル（環炭素原子を介して結合し、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個の異種原子を含む）である場合にそれに適した意味は、たとえばピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはp-イソオキサジンである。

【0023】

本明細書において、”アルキル”という用語には直鎖および分枝鎖アルキル基の両方が含まれるが、個々のアルキル基について述べたもの、たとえば”プロピル”は直鎖形のみに特定される。同様な取決めに他の総称にも適用する。

【0024】

前記の総称基（たとえば R^1 において、ならびに Q_1 および Q_2 上の置換基ならびに R^x 中の置換基において）に適した意味には、下記のものが含まれる：

ハロは、たとえばフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードである； C_{2-4} アルケニルは、たとえばビニルおよびアリルである； C_{2-4} アルケニルは、たとえばビニルおよびアリルである； C_{3-5} アルケニルである場合、たとえばアリルである； C_{3-5} アルキニルである場合、たとえばプロピン-2-イルである； C_{2-4} アルキニルである場合、たとえばエチニルおよびプロピン-2-イルである； C_{2-6} アルキニルは、たとえばエチニルおよびプロピン-2-イルである； C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルである場合、たとえばシクロプロピルメチルである； C_{3-5} アルカノイルである場合、たとえばホルミルおよびアセチルである； C_{1-4} アルコキシカルボニルである場合、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルおよび t -ブトキシカルボニルである； C_{1-3} アルキルである場合、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである； C_{1-4} アルキルである場合、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 sec -ブチルまたは t -ブチルである； C_{1-6} アルキルである場合、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチルまたは3-メチルブチルである；ヒドロキシ- C_{1-3} アルキルである場合、たとえばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび3-ヒドロキシプロピルである；フルオロ- C_{1-4} アルキルである場合、たとえばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび2-フルオロエチルである；アミノ- C_{1-3} アルキルである場合、たとえばアミノメチル、1-アミノエチルおよび2-アミノエチルである； C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-3} アルキルである場合、たとえばメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、1-メチルアミノエチル、2-メチルアミノエチル、2-エチルアミノエチルおよび3-メチルアミノプロピルである；ジ-（ C_{1-4} アルキル）アミノ- C_{1-3} アルキルである場合、たとえばジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、1-ジメチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチルおよび3-ジメチルアミノプロピルである；シアノ- C_{1-4} アルキルであ

る場合、たとえばシアノメチル、2-シアノエチルおよび3-シアノプロピルである； C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{1-4} アルキルである場合、たとえばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、2-アセトキシエチルおよび3-アセトキシプロピルである； C_{1-4} アルコキシ- C_{1-3} アルキルである場合、たとえばメトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチルおよび3-メトキシプロピルである；カルボキシ- C_{1-4} アルキルである場合、たとえばカルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチルおよび3-カルボキシプロピルである； C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキルである場合、たとえばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、t-ブトキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニルエチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピルおよび3-エトキシカルボニルプロピルである；カルバモイル- C_{1-4} アルキルである場合、たとえばカルバモイルメチル、1-カルバモイルエチル、2-カルバモイルエチルおよび3-カルバモイルプロピルである；N- C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルキルである場合、たとえばN-メチルカルバモイルメチル、N-エチルカルバモイルメチル、N-プロピルカルバモイルメチル、1-(N-メチルカルバモイル)エチル、1-(N-エチルカルバモイル)エチル、2-(N-メチルカルバモイル)エチル、2-(N-エチルカルバモイル)エチルおよび3-(N-メチルカルバモイル)プロピルである；N, N-ジ- (C_{1-4} アルキル)カルバモイル- C_{1-4} アルキルである場合、たとえばN, N-ジメチルカルバモイルメチル、N-エチル-N-メチルカルバモイルメチル、N, N-ジエチルカルバモイルメチル、1-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル、1-(N, N-ジエチルカルバモイル)エチル、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル、2-(N, N-ジエチルカルバモイル)エチルおよび3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロピルである；ピロリジン-1-イル- C_{1-3} アルキルである場合、たとえばピロリジン-1-イルメチルおよび2-ピロリジン-1-イルエチルである；ピペリジン-1-イル- C_{1-3} アルキルである場合、たとえばピペリジン-1-イルメチルおよび2-ピペリジン-1-イルエチル

である；ピペラジン-1-イル-C₁₋₃アルキルである場合、たとえばピペラジン-1-イルメチルおよび2-ピペラジン-1-イルエチルである；モルホリノ-C₁₋₃アルキルである場合、たとえばモルホリノメチルおよび2-モルホリノエチルである；チオモルホリノ-C₁₋₃アルキルである場合、たとえばチオモルホリノメチルおよび2-チオモルホリノエチルである；イミダゾ-1-イル-C₁₋₃アルキルである場合、たとえばイミダゾ-1-イルメチルおよび2-イミダゾ-1-イルエチルである；C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシまたはブトキシである；C₁₋₃アルコキシである場合、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポキシである；シアノ-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばシアノメトキシ、1-シアノエトキシ、2-シアノエトキシおよび3-シアノプロポキシである；カルバモイル-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばカルバモイルメトキシ、1-カルバモイルエトキシ、2-カルバモイルエトキシおよび3-カルバモイルプロポキシである；N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばN-メチルカルバモイルメトキシ、N-エチルカルバモイルメトキシ、2-(N-メチルカルバモイル)エトキシ、2-(N-エチルカルバモイル)エトキシおよび3-(N-メチルカルバモイル)プロポキシである；N, N-ジ(C₁₋₄アルキル)カルバモイル-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばN, N-ジメチルカルバモイルメトキシ、N-エチル-N-メチルカルバモイルメトキシ、N, N-ジエチルカルバモイルメトキシ、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エトキシ、2-(N, N-ジエチルカルバモイル)エトキシおよび3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロポキシである；2-C₁₋₄アルキルアミノエトキシである場合、たとえば2-(メチルアミノ)エトキシ、2-(エチルアミノ)エトキシおよび2-(プロピルアミノ)エトキシである；2-ジ(C₁₋₄アルキル)アミノエトキシである場合、たとえば2-(ジメチルアミノ)エトキシ、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エトキシ、2-(ジエチルアミノ)エトキシおよび2-(ジプロピルアミノ)エトキシである；C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばメトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、1-メトキシカルボニルエトキシ、2-メト

キシカルボニルエトキシ、2-エトキシカルボニルエトキシおよび3-メトキシカルボニルプロポキシである；ハロ-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-プロモエトキシ、3-フルオロプロポキシおよび3-クロロプロトキシである；C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₂₋₄アルコキシである場合、たとえば2-アセトキシエトキシ、2-プロピオニルオキシエトキシ、2-ブチルオキシエトキシおよび3-アセトキシプロポキシである；2-C₁₋₄アルコキシエトキシである場合、たとえば2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシである；カルボキシ-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばカルボキシメトキシ、1-カルボキシエトキシ、2-カルボキシエトキシおよび3-カルボキシプロポキシである；C₃₋₅アルケニルオキシである場合、たとえばアリルオキシである；C₃₋₅アルキニルオキシである場合、たとえばプロピニルオキシである；C₁₋₄アルキルチオである場合、たとえばメチルチオ、エチルチオまたはプロピルチオである；C₁₋₄アルキルチオである場合、C₁₋₃アルキルチオである；C₁₋₄アルキルスルフィニルである場合、たとえばメチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはプロピルスルフィニルである；C₁₋₄アルキルスルホニルである場合、たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルまたはプロピルスルホニルである；N-C₁₋₄アルキルカルバモイルである場合、たとえばN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイルおよびN-プロピルカルバモイルである；N, N-ジ- (C₁₋₄アルキル) カルバモイルである場合、たとえばN, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルおよびN, N-ジエチルカルバモイルである；C₁₋₄アルキルアミノまたはC₁₋₃アルキルアミノである場合、たとえばメチルアミノ、エチルアミノまたはプロピルアミノである；ジ- (C₁₋₄アルキル) アミノまたはジ- (C₁₋₃アルキル) アミノである場合、たとえばジメチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノまたはジプロピルアミノである；C₂₋₄アルカノイルアミノである場合、たとえばアセトアミド、プロピオンアミドまたはブチルアミドである；フェニル-C₁₋₄アルキルである場合、たとえばベンジルまたは2-フェニルエチルである；フェニル-C₁₋₄アルコキシである場合、たとえばベンジルオ

キシである； $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$ アルキルである場合、たとえばアセトアミドである； $\text{N}-\text{フタルイミド}-\text{C}_{1-4}$ アルキルである場合、たとえば2-（ $\text{N}-\text{フタルイミド}$ ）エチルまたは3-（ $\text{N}-\text{フタルイミド}$ ）プロピルである； C_{3-8} シクロアルキルである場合、たとえばシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである； C_{1-4} アルカノイルである場合、たとえばアセチルまたはプロピオニルである； C_{1-4} アルカノイルオキシである場合、たとえばアセチルオキシまたはプロピオニルオキシである； C_{1-4} アルカノイルアミノである場合、たとえばアセトアミドである； $\text{N}'-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ ウレイドである場合、たとえば N' -メチルウレイドまたは N' -エチルウレイドである； N' 、 N' -ジ-（ C_{1-4} アルキル）ウレイドである場合、たとえば N' 、 N' -ジメチルウレイド、 N' 、 N' -ジイソプロピルウレイドまたは N' -メチル- N' -プロピルウレイドである； $\text{N}'-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ ウレイドである場合、たとえば N' -メチル- N -エチルウレイドまたは N' -メチル- N -メチルウレイドである； N' 、 N' -ジ-（ C_{1-4} アルキル）- $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ ウレイドである場合、たとえば N' 、 N' -ジメチル- N -エチルウレイド、 N' -メチル- N' -プロピル- N -ブチルウレイドである； $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ スルファモイルである場合、たとえば N -メチルスルファモイルまたは N -イソプロピルスルファモイルである； N 、 N -ジ-（ $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ ）スルファモイルである場合、たとえば N -メチル- N -エチルスルファモイルまたは N 、 N -ジイソプロピルスルファモイルである。

【0025】

本発明のピリミジン誘導体の医薬的に許容できる適切な塩は、たとえば十分に塩基性である本発明のピリミジン誘導体の酸付加塩、たとえば無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明のピリミジン誘導体の医薬的に許容できる適切な塩は、アルカリ金属塩、たとえばナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または生理薬的に許容できるカチオンを与える有機塩基との塩、たとえばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン

、ピペリジン、モルホリンもしくはトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミンとの塩である。

【0026】

式（I）の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解して式（I）の化合物を与えるプロドラッグの形で投与することができる。プロドラッグの例には、式（I）の化合物のインビボ加水分解性エステルが含まれる。

【0027】

カルボキシまたはヒドロキシ基を含む式（I）の化合物のインビボ加水分解性エステルは、たとえばヒトまたは動物の体内で分解して親酸または親アルコールを生成する、医薬的に許容できるエステルである。カルボキシに関する適切な医薬的に許容できるエステルには、 C_{1-6} アルコキシメチルエステル、たとえばメトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシメチルエステル、たとえばピバロイルオキシメチルエステル、フタリジルエステル、 C_{3-8} シクロアルコキシカルボニルオキシ C_{1-6} アルキルエステル、たとえば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1, 3-ジオキソラン-2-オニルメチルエステル、たとえば5-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-オニルメチルエステル；および C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、たとえば1-メトキシカルボニルオキシエチルエステルが含まれ、本発明化合物中の任意のカルボキシ基において形成できる。

【0028】

ヒドロキシ基を含む式（I）の化合物のインビボ加水分解性エステルには、インビボ加水分解によるエステル分解の結果として親ヒドロキシ基を与える無機エステル、たとえばリン酸エステル、および α -アシルオキシアルキルエーテルおよび関連化合物が含まれる。 α -アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ-メトキシが含まれる。ヒドロキシに関するインビボ加水分解性エステル形成基の選択例には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを与える）、ジアルキルカルバモイル、ならびにN-（ジアルキルアミノエチル）-N-アル

キルカルバモイル（カルバメートを与える）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが含まれる。ベンゾイル上の置換基の例には、環窒素原子からメチレン基を介してベンゾイル環の3-または4-位に結合したモルホリノおよびピペラジノが含まれる。

【0029】

式（I）の化合物のうちあるものは、キラル中心および／または幾何異性中心（E-およびZ-異性体）をもつ場合があり、本発明はそのような光学、ジアステレオ-異性体ならびに幾何異性体であってCDKおよび／またはFAK阻害活性をもつものをすべて包含すると理解すべきである。

【0030】

本発明は、CDKおよび／またはFAK阻害活性をもつ式（I）の化合物のいずれか、またはすべての互変異性体に関する。

式（I）の化合物のうちあるものは、溶媒和した、または溶媒和していない形、たとえば水和した形で存在する可能性があることも理解すべきである。本発明はそのような溶媒和形であってCDKおよび／またはFAK阻害活性をもつものをすべて包含すると理解すべきである。

【0031】

本発明の他の態様によれば、下記の式（I）（前記）のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルが提供される：

R¹は、水素、C₁₋₆アルキル〔独立してハロ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジー（C₁₋₄アルキル）アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、カルバモイル、-NHCO C₁₋₄アルキル、トリフルオロメチル、フェニルチオ、フェノキシから選択される1または2個の置換基で置換されていてよい〕、ベンジル、C₃₋₅アルケニル〔独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基、または1個のフェニル置換基で置換されていてよい〕、N-フタルイミド-C₁₋₄アルキル、C₃₋₅アルキニルおよびC₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキルから選択され；

ここで、R¹中のフェニルまたはベンジル基は、独立して下記のものから選択

される最高3個の置換基で置換されていてもよい：ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキル [独立してハロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルケニル [独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、-SH、-S- C_{1-3} アルキル、カルボキシ、 C_{1-3} アルコキシカルボニル；

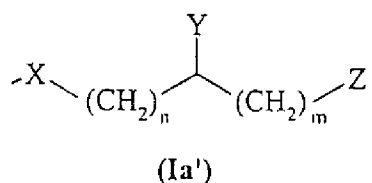
R^x は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキル [独立してハロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルケニル [独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、-SH、-S- C_{1-3} アルキル、カルボキシ、 C_{1-3} アルコキシカルボニルから選択され；

Q_1 および Q_2 は、独立してフェニル、ナフチル、5-または6-員単環部分（環炭素原子を介して結合し、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の異種原子を含む）；および9-または10-員2環式複素環部分（環炭素原子を介して結合し、1または2個の窒素原子を含み、さらに窒素、酸素および硫黄から選択される1または2個の異種原子を含んでもよい）から選択され；ただし、 Q_1 中に式(I a')の置換基（前記に定義）が存在する場合、 Q_1 中には式(I a')の置換基が-NH-結合に隣接しないような置換可能な炭素原子があり；

Q_1 および Q_2 のうち一方または両方は、置換可能な任意の炭素原子上に1個の式(I a')の置換基をもち、 Q_2 は置換可能な任意の炭素原子上にさらに式(I a')の置換基をもつことができ；

【0032】

【化16】



【0033】

[ただし、Q₁中に存在する場合、式(I a')の置換基は-NH-結合に隣接しない]；

この式中：

Xは、CH₂、O、NHまたはSであり；

Yは、HまたはZに関して定めたものであり；

Zは、OH、SH、NH₂、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、-NHC₁₋₄アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)₂、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリノまたはチオモルホリノであり；

nは1、2または3であり；

mは1、2または3であり；

Q₁は、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して下記のものから選択される最高4個の置換基をもつことができ：ハロ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル [最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₅アルカノイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₃アルキル、ジ- (C₁₋₄アルキル) アミノ-C₁₋₃アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₃アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N、N-ジ- (C₁₋₄アルキル) カルバモイル-C₁₋₄アルキル、ピロリジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペリジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、モルホリノ-C₁₋₃アルキル、チオモルホリノ-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、C₁₋₄ア

ルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ウレイド ($H_2N-CO-NH-$)、 C_{1-4} アルキル $NH-CO-NH-$ 、ジ- (C_{1-4} アルキル) $N-CO-NH-$ 、 C_{1-4} アルキル $NH-CO-N$ (C_{1-4} アルキル) -、ジ- (C_{1-4} アルキル) $N-CO-N$ (C_{1-4} アルキル) -、カルバモイル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル)カルバモイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノ；

Q_1 は、同様に独立して、または前記置換基のほかに、置換可能な任意の炭素原子上に、独立してフェニル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルコキシ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、および5-または6-員芳香族複素環（環炭素原子を介して結合し、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個の異種原子を含む）から選択される最高2個の他の置換基をもつことができ；これらのナフチル、フェニル、ベンゾイル、5-または6-員芳香族複素環式置換基、ならびにフェニル- C_{1-4} アルキルおよびフェニル- C_{1-4} アルコキシ置換基中のフェニル基は、独立してハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1または2個の置換基をもつことができ；

Q_2 は、置換可能な任意の炭素原子上に、独立して下記のものから選択される最高4個の置換基をもつことができ：ハロ、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル [最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-5} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-3} アルキル、フルオロ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-3} アルキル、ジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ- C_{1-3} アルキル、シアノ- C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、カルボキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキル、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルキル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル)カルバモイル- C_{1-4} アルキル、ピロリジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペリジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペラジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、モルホリノ- C_{1-3} アルキル、チオ

モルホリノ-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホ
 リノ、C₁₋₄アルコキシ、シアノ-C₁₋₄アルコキシ、カルバモイル-C₁₋₄アル
 コキシ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、N、N-ジー (C
 1-4アルキル) カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、2-アミノエトキシ、2-C₁₋₄
 アルキルアミノエトキシ、2-ジー (C₁₋₄アルキル) アミノエトキシ、C₁₋₄
 アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルコキシ、2-ヒドロ
 キシエトキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₂₋₄アルコキシ、2-C₁₋₄アルコ
 キシエトキシ、カルボキシ-C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₅アルケニルオキシ、C₃₋₅
 アルキニルオキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アル
 キルスルホニル、ウレイド (H₂N-CO-NH-)、C₁₋₄アルキルNH-C
 O-NH-、ジー (C₁₋₄アルキル) N-CO-NH-、C₁₋₄アルキルNH-C
 O-N (C₁₋₄アルキル) -、ジー (C₁₋₄アルキル) N-CO-N (C₁₋₄アル
 キル) -、カルバモイル、N- (C₁₋₄アルキル) カルバモイル、N、N-ジー
 (C₁₋₄アルキル) カルバモイル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジー (C₁₋₄
 アルキル) アミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ；

Q₂は、同様に独立して、または前記置換基のほかに、置換可能な任意の炭素
 原子上に、独立してフェニル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルコキシ、フ
 ェニル、ナフチル、ベンゾイル、および5-または6-員芳香族複素環（環炭素
 原子を介して結合し、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個の
 異種原子を含む）から選択される最高2個の他の置換基をもつことができ；これ
 らのナフチル、フェニル、ベンゾイル、5-または6-員芳香族複素環式置換基
 、ならびにフェニル-C₁₋₄アルキルおよびフェニル-C₁₋₄アルコキシ置換基中
 のフェニル基は、独立してハロ、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシから選択
 される1または2個の置換基をもつことができる。

【0034】

特に好ましい本発明化合物は、式 (I) のピリミジン誘導体、またはその医薬
 的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルであって、式中、R¹、
 R^{*}、Q₁、Q₂、X、Y、Z、mおよびnは前記に定めた意味をもつか、または
 下記のいずれかの意味をもつものである。そのような意味は、適切な場合には前

記または後記の定義、特許請求の範囲または態様と共に採用できる：

(1) Q_1 および Q_2 は、フェニル、ピリジル、インダニル、インダゾリル、インドリル、キノリル、ピラゾリルまたはチアゾリルから選択される；

(2) Q_1 および Q_2 は両方ともフェニルまたは両方ともピリジルであり、あるいは Q_1 はフェニル、かつ Q_2 はインダニル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、キノリル、ピラゾリルまたはチアゾリルであり、あるいは Q_1 はピリジル、かつ Q_2 はフェニルである；

(3) Q_1 および Q_2 は両方ともフェニルであり、あるいは Q_1 は3-ピリジル、かつ Q_2 は2-ピリジルであり、あるいは Q_1 はフェニル、かつ Q_2 は5-インダニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1H-5-インダゾリル、5-インドリル、6-キノリル、3-ピラゾリルまたは2-チアゾリルであり、あるいは Q_1 は3-ピリジル、かつ Q_2 はフェニルである；

(4) Q_1 および Q_2 は両方ともフェニルであり、あるいは Q_1 はフェニル、かつ Q_2 はインダニル、ピリジルまたはチアゾリルである；

(5) Q_1 および Q_2 は両方ともフェニルであり、あるいは Q_1 はフェニル、かつ Q_2 はピリジルである；

(6) Q_1 および Q_2 は両方ともフェニルであり、あるいは Q_1 はフェニル、かつ Q_2 はインダニル、ピリジルまたはインダゾリルである；

(7) Q_1 および Q_2 は、好ましくは両方ともフェニルである；

(8) Q_1 および Q_2 は、フェニルおよびピリジルから選択される；

(9) Q_1 および Q_2 はピリジルから選択される；

(10) R^1 は、好ましくは水素、ベンジル、 C_{3-5} アルキニル（特にプロピン-2-イル）、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル（特にシクロプロピルメチル）、 C_{1-4} アルキル〔ヒドロキシ、アミノ、ハロ、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される1個の置換基で置換されていてよい〕、または1~3個のハロ基で置換された C_{3-5} アルケニルである；

(11) 他の態様において、 R^1 は水素である；

(12) R^1 は、好ましくはベンジル、 C_{3-5} アルキニル（特にプロピン-2-イル）、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル（特にシクロプロピルメチル）、

C₁₋₄アルキル [ヒドロキシ、アミノ、ハロ、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される1個の置換基で置換されていてもよい]、または1～3個のハロ基で置換されたC₃₋₅アルケニルである；

(13) R¹は、より好ましくはC₃₋₅アルキニル (特にプロピン-2-イル) またはC₁₋₄アルキル [トリフルオロメチルまたはシアノで置換されていてもよい]、または1個のプロモ基で置換されたC₃₋₅アルケニルである；

(14) R¹は、最も好ましくはプロピン-2-イル、1個のトリフルオロメチルまたは1個のシアノ基で置換されたC₁₋₄アルキル (特にシアノメチルまたは2-シアノエチル)、または1個のプロモ基で置換されたC₃₋₅アルケニル (特に-CH₂CH=CHBr) である；

(15) R¹は、特に最も好ましくはプロピン-2-イル、シアノメチル、2-シアノエチル、-CH₂CH=CHBr または-CH₂CH₂CH₂CF₃ (特に-CH₂CH₂CH₂CF₃) である；

(16) R¹は、水素、メチル、-CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH=CHBr、-CH₂CH=CHPh である；

(17) R¹は、水素または-CH₂CH₂CH₂CF₃ である；

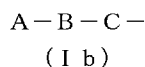
(18) R^xは、好ましくはハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ- (C₁₋₃アルキル) アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₃アルキル [独立してハロ、シアノ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ- (C₁₋₃アルキル) アミノ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい]、C₃₋₅アルケニル [独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい]、C₃₋₅アルキニル、C₁₋₃アルコキシ、-SHおよび-S-C₁₋₃アルキルから選択される；

(19) R^xは、より好ましくはハロ (特にプロモ)、ニトロおよびC₁₋₃アルキル (特にメチル) から選択される；

(20) R^xは、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ- (C₁₋₃アルキル) アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₃アルキル [独立してハロ、ジ- (C₁₋₃アルキル) アミノ、ヒドロキシおよびトリフルオロ

メチルから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい]、 C_{3-5} アルケニル〔独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されていてもよい〕、 C_{3-5} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-3}$ アルキル、カルボキシ、 C_{1-3} アルコキシカルボニルから選択される；

(21) R^* は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、メルカプト、カルボキシ、スルファモイル、ホルムアミド、ウレイド、または式(I b)の基：



から選択され；

式中：

Aは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルケニルおよび C_{3-6} アルキニルは、ハロ、ニトロ、メルカプト、ホルムアミド、ウレイド、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；フェニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールは1個以上のハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、ホルムアミド、ウレイド、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、 N 、 N -ジ- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニルおよび C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されていてもよく；

Bは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}アルキル)-$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)-$ で

あるか、あるいはBは直接結合であり；

Cは、C₁₋₄アルキレンまたは直接結合である；

(22) R^{*}は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジー(C₁₋₃アルキル)アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₃アルキル[独立してハロ、シアノ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジー(C₁₋₃アルキル)アミノ、ヒドロキシおよびトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基で置換されているもよい]、C₃₋₅アルケニル[独立して、最高3個のハロ置換基、または1個のトリフルオロメチル置換基で置換されているもよい]、C₃₋₅アルキニル、C₁₋₃アルコキシ、-SH、-S-C₁₋₃アルキル、カルボキシから選択される；

(23) R^{*}は、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、メルカプトもしくはカルボキシまたは式(I b)の基(前記)から選択され、式中のAは、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₈シクロアルキル、フェニル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールであり、ここで、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆アルケニルは、ホルムアミド、ウレイド、C₁₋₃アルキルアミノ、ジー(C₁₋₃アルキル)アミノ、ヒドロキシ、フェニル、C₃₋₈シクロアルキルまたはヘテロアリールから選択される1個以上の置換基で置換されているもよく；フェニル、C₃₋₈シクロアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロアリールは1個以上のハロおよびC₁₋₄アルキルで置換されているもよく；Bは、-O-、-S-、-C(O)-、-NH-、-C(O)NH-または-NHC(O)-であるか、あるいはBは直接結合であり；Cは、C₁₋₄アルキルまたは直接結合である；

(24) R^{*}は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、シアノもしくはカルボキシまたは式(I b)の基(前記)から選択され、式中のAは、メチル、イソプロピル、プロピル、エチル、ブチル、ビニル、アリル、シクロヘキシル、フェニル、モルホリノ、イミダゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、チアゾリル、テトラゾリルまたはフリルであり、ここで、メチル、イソプロピル、プロピル、エチル、ブチル、ビニル、アリルは、ホルムアミド、ウレイド、メチルアミン、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシ、フェニル、シクロペンチルまたはヘテロアリールから選択される1個以

上の置換基で置換されていてもよく；フェニルまたはイソオキサゾリルは1個以上のフルオロまたはメチルで置換されていてもよく；Bは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ または $-NHC(O)-$ であるか、あるいはBは直接結合であり；Cは、メチレンまたは直接結合である；

(25) R^x は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、シアノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、エトキシ、エトキシメチル、ビニル、アリルオキシメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエトキシメチル、4-ヒドロキシブトキシメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ウレイドメチル、ホルムアミドメチル、メチルアミノメチル、イソプロピルアミノカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ベンゾイルアミノ、4-フェニルブチル、2-フェニルビニル（フルオロで置換されていてもよい）、ベンジルオキシメチル、シクロヘキシルオキシメチル、3-シクロペンチルプロピオニル、モルホリノ、フリル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリルオキシメチル（メチルで置換されていてもよい）、キノリニルアミノメチル、ベンゾチエニルアミノメチル、ピラゾリルアミノメチル、イソオキサゾリルアミノメチル、チアゾリルチオメチルおよびテトラゾリルチオメチルから選択される；

(26) R^x は、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノおよびテトラゾリルチオメチルから選択される；

(27) R^x は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびシアノから選択される；

(28) R^x はブロモである；

(29) 式(I a')の置換基において、Xは $-O-$ であり、YはOHであり、Zは $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ であり；好ましくはnは1であり、mは1である；

(30) 式(I a)の置換基において、Xは $-O-$ であり、 Y^1 はOHであり、 Y^2 はHであり、Zは $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ であり；nは1であり、mは1である；

(31) 最も好ましくは、式(I a')の置換基は3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシである；

(32) 好ましくは、式(I a')の置換基が1個あり、この置換基は環 Q_1

(すなわち-NH-を介して結合した環)中にある；

(33) Q_1 がフェニルである場合、式(I a')の置換基は-NH-に対してパラまたはメタ位、好ましくはパラ位になければならない；

(34) 式(I a)の置換基において、Xは-O-、-NH-、-NR^y-[ここでR^yはC₁₋₄アルキルである]であり、Y¹はH、C₁₋₄アルキルまたはヒドロキシであり、Y²はHまたはC₁₋₄アルキルであり、Zは、R^aO-、R^bR^cN-、R^eR^fNNR^g-、窒素結合ヘテロアリールまたは窒素結合ヘテロサイクル[ヘテロサイクルは環炭素または環窒素上においてC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルカノイルで置換されていてもよい]であり、これらにおいて、R^a、R^b、R^c、R^e、R^fおよびR^gは、独立して水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₃₋₈シクロアルキルから選択され、これらにおいてC₁₋₄アルキルは1個以上のフェニルで置換されていてもよく、nは1、mは1である；

(35) 式(I a)の置換基において、Xは-O-、-NH-、-NMe-であり、Y¹はH、メチルまたはヒドロキシであり、Y²はHまたはメチルであり、Zは、R^aO-、R^bR^cN-、R^eR^fNNR^g-、インダゾール-1-イル、モルホリノ、ピロリジン-1-イルまたはピペラジン-1-イル[ピペラジン-1-イルは環炭素または環窒素上においてメチルまたはアセチルで置換されていてもよい]であり、これらにおいて、R^a、R^b、R^c、R^e、R^fおよびR^gは、独立して水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、t-ブチル、アリル、シクロペンチル、ベンジルから選択され、nは1、mは1である；

(36) 式(I a)の置換基は、3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-メチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-エチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ジエチルアミノプロポキシ、3-イソプロピルアミノプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-イソブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-t-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-(N-イソプロピル-N-ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ、3-(N-アリル-N-メチルア

ミノ) - 2-ヒドロキシプロポキシ、3-(4-メチルピペラジーン-1-イル)プロポキシ、3-(4-メチルピペラジーン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロポキシ、3-(4-アセチルピペラジーン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロポキシ、3-モルホリノプロポキシ、3-モルホリノ - 2-ヒドロキシプロポキシ、3-シクロペンチルアミノ - 2-ヒドロキシプロポキシ、3-ピロリジン-1-イル - 2-ヒドロキシプロポキシ、3-イミダゾール-1-イルプロポキシ、3-(N', N'-ジメチルヒドラジノ) - 2-ヒドロキシプロポキシ、3-N', N'-ジメチルアミノプロピルアミノ、3-N', N'-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチルプロピルアミノ、3-N', N'-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロピルアミノ、3-N'-イソプロピルアミノプロピルアミノまたは3-イミダゾール-1-イルプロピルアミノである；

(37) 式(I a)の置換基は、3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-イソブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-t-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-シクロペンチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-N', N'-ジメチルアミノプロピルアミノ、3-N'-イソプロピルアミノプロピルアミノまたは3-イミダゾール-1-イルプロピルアミノである；

(38) 式(I a)の置換基は、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシまたは3-イミダゾール-1-イルプロピルアミノである；

(39) 式(I a)の置換基は、3-ジメチルアミノプロポキシ、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ジエチルアミノプロポキシまたは3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシである；

(40) Q₂に関する好ましい他の置換基には、ハロ、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル(特にトリフルオロメチル)、モルホリノおよ

びC₁₋₄アルキル（特にメチル）が含まれる；

（41）Q₂に関するより好ましい他の置換基には、ハロ、モルホリノおよびC₁₋₄アルキル（特にメチル）が含まれる；

（42）Q₂に関する置換基にはさらに、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₃アルキル、モルホリノ、C₁₋₄アルコキシ、2-モルホリノ-エトキシ、2-イミダゾ-1-イル-エトキシ、C₁₋₄アルキルチオ、カルバモイル、アミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ、スルファモイル、フェニル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルコキシ、フェニルおよびフェノキシが含まれる；

（43）Q₂に関する置換基にはさらに、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、トリフルオロメチル、ブトキシメチル、モルホリノ、メトキシ、ブトキシ、2-モルホリノ-エトキシ、2-イミダゾ-1-イル-エトキシ、メチルチオ、カルバモイル、アミノ、アセチルアミノ、スルファモイル、ベンジル、ベンジルオキシ、フェニルおよびフェノキシが含まれる；

（44）Q₂に関する置換基はさらにメチルである；

（45）Q₂は、置換されていないか、またはメチルで置換されている；

（46）Q₂に関する置換基にはさらに、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシが含まれる；

（47）Q₂に関する置換基にはさらに、フルオロ、ブロモ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、2-イミダゾ-1-イル-エトキシおよびフェニルが含まれる；

（48）Q₂に関する置換基はさらにクロロである；

（49）Q₂は、置換されていないか、またはクロロで置換されている；

（50）好ましくは、式（I a'）の置換基をもたない環Q₁またはQ₂は、さらに1または2個の置換基、好ましくはハロ、モルホリノおよび/またはC₁₋₄アルキル（特にメチル）で置換されている；

（51）最も好ましくは、環Q₁は式（I a'）の置換基をもち、Q₂はさらに1または2個の置換基、好ましくはハロ、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオ

ローC₁₋₄アルキル（特にトリフルオロメチル）、モルホリノおよびC₁₋₄アルキル（特にメチル）で置換されている；

(52) Q₁に関する置換基はさらにハロである；

(53) Q₁に関する置換基はさらにフルオロである；

(54) Q₁は、式(I a)または(I a')の置換基以外では置換されていない；

本発明の好ましい化合物は、下記の式(I)のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである；

Q₁およびQ₂は両方ともフェニルであり；

R^xは、プロモ、ニトロまたはメチル（特にプロモまたはニトロ）であり；

R¹は、1個のシアノ基で置換されたC₁₋₄アルキル（特にシアノメチル）であり；あるいは

R¹は、-CH₂CH=CHBrまたは-CH₂CH₂CH₂CF₃（特に-CH₂CH₂CH₂CF₃）であり；

Q₁は、式(I a')の置換基（特に3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ）を、好ましくはパラ位にもち；

Q₂は、独立してハロ、モルホリノおよび/またはC₁₋₄アルキル（特にメチル）から選択される1または2個の置換基をもつ。

【0035】

1態様において、本発明の好ましい化合物は、下記の式(I)のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである；

Q₁およびQ₂は両方ともフェニルまたは両方ともピリジルであり、あるいはQ₁はフェニル、かつQ₂はインダニル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、キノリル、ピラゾリルまたはチアゾリルであり、あるいはQ₁はピリジル、かつQ₂はフェニルである；

R¹は、水素、メチル、-CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH=CHBrまたは-CH₂CH=CHPhである；

R^xは、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、アミノ、シアノ、カルボキシ、

メチル、メトキシ、エトキシ、エトキシメチル、ビニル、アリルオキシメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエトキシメチル、4-ヒドロキシブトキシメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ウレイドメチル、ホルムアミドメチル、メチルアミノメチル、イソプロピルアミノカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ベンゾイルアミノ、4-フェニルブチル、2-フェニルビニル（フルオロで置換されていてもよい）、ベンジルオキシメチル、シクロヘキシルオキシメチル、3-シクロペンチルプロピオニル、モルホリノ、フリル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリルオキシメチル（メチルで置換されていてもよい）、キノリニルアミノメチル、ベンゾチエニルアミノメチル、ピラゾリルアミノメチル、イソオキサゾリルアミノメチル、チアゾリルチオメチルまたはテトラゾリルチオメチルである；

Q_1 は、フルオロで置換されていてもよく、かつ下記の式（I a）の基で置換されている：3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-メチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-エチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ジエチルアミノプロポキシ、3-イソプロピルアミノプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-イソブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-tert-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-（N-イソプロピル-N-ベンジルアミノ）-2-ヒドロキシプロポキシ、3-（N-アリル-N-メチルアミノ）-2-ヒドロキシプロポキシ、3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロポキシ、3-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-ヒドロキシプロポキシ、3-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-2-ヒドロキシプロポキシ、3-モルホリノプロポキシ、3-モルホリノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-シクロペンチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ピロリジン-1-イル-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イミダゾール-1-イルプロポキシ、3-（N'，N'-ジメチルヒドラジノ）-2-ヒドロキシプロポキシ、3-N'，N'-ジメチルアミノプロピルアミノ、3-N'，N'-ジメチルアミノ-2，2-ジメチルプロピル

アミノ、3-N'，N'-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロピルアミノ、3-N'-イソプロピルアミノプロピルアミノまたは3-イミダゾール-1-イルプロピルアミノ；

Q₂は、1または2個のハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₃アルキル、モルホリノ、C₁₋₄アルコキシ、2-モルホリノ-エトキシ、2-イミダゾール-1-イル-エトキシ、C₁₋₄アルキルチオ、カルバモイル、アミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ、スルファモイル、フェニル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルコキシ、フェニルおよびフェノキシで置換されていてもよい。

【0036】

本発明の他の態様において、好ましい本発明化合物は、下記の式(I)のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである：

Q₁およびQ₂は両方ともフェニルであり、あるいはQ₁はフェニル、かつQ₂はインダニル、ピリジルまたはチアゾリルである；

R¹は、水素である；

R^xは、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノおよびテトラゾリルチオメチルから選択される；

Q₁は、下記の式(Ia)の基で置換されている：3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシまたは3-イミダゾール-1-イルプロピルアミノ；

Q₂は、1または2個のフルオロ、ブロモ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、2-イミダゾール-1-イルオキシおよびフェニルで置換されていてもよい。

【0037】

本発明の他の態様において、好ましい本発明化合物は、下記の式(I)のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである：

Q₁およびQ₂は両方ともフェニルであり、あるいはQ₁はフェニル、かつQ₂は

インダニル、ピリジルまたはインダゾリルである；

R^1 は、水素または $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ である；

R^x は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびシアノおよびから選択される；

Q_1 は、下記の式（I a）の基で置換されている：3-ジメチルアミノプロポキシ、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ、3-ジエチルアミノプロポキシまたは3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ；

Q_2 は、1または2個のフルオロ、ブロモ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、2-イミダゾ-1-イルオキシおよびフェニルで置換されていてもよい。

【0038】

本発明の具体的な好ましい化合物は、下記の式（I）のピリミジン誘導体：

2- { 4- [3- (N, N-ジメチル) アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] アニリノ } - 4- (4-ブロモアニリノ) - 5-ブロモ-ピリミジン；

2- { 4- [3- (N, N-ジメチル) アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] アニリノ } - 4- (2-フルオロ-5-メチルアニリノ) - 5-ブロモ-ピリミジン；

またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである。

【0039】

本発明の他の態様において、好ましい本発明化合物は、実施例3、118、151、188、218、234の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである。

【0040】

本発明の他の態様において、好ましい本発明化合物は、実施例47もしくは111の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである。

【0041】

本発明の他の態様において、好ましい本発明化合物には、いずれかの実施例の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルである。

【0042】

本発明の好ましい態様は、本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩に関するものである。

式(I)のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルは、化学的に関連する化合物の製造に適用できることが知られている任意の方法で製造できる。そのような方法を、式(I)のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルの製造に用いた場合、それは本発明の他の態様を提供する。これらを以下の代表例に示す。これらにおいて別途明記しない限り、 R^1 、 Q_1 、 Q_2 、 R^x 、 X 、 Y^1 、 Y^2 、 Z 、 m および n は式(I)のピリミジン誘導体に関して前記に定めた意味をもち、環 Q_1 または Q_2 上に他の置換基が描かれていない場合、その環は前記の任意の置換基をもつことができる（必要に応じて保護されていてもよい）。環 Q_1 上に置換基が描かれている場合、これには（別途明記しない限り）その置換基が環 Q_1 にあるほかに、またはその代わりに、その置換基が環 Q_2 にある可能性も含まれる。このセクションで X が $-NH-$ と定めた場合、これは X が $-NR^y-$ である可能性も含まれる。必要な出発物質は有機化学の標準法により得ることができる（たとえばAdvanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March参照—反応条件および試薬に関する一般的指針にも有用）。そのような出発物質の製造を、本明細書に示す方法および実施例（限定ではない）に記載する。あるいは必要な出発物質は、記載した方法と類似の方法により得ることができ、これらは化学者が容易になしうるものである。

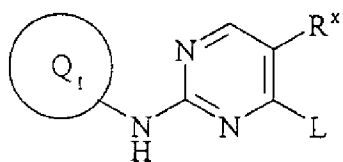
【0043】

したがって本発明の他の態様として、下記を含む方法が提供される：

a) 式(II)のピリミジン：

【0044】

【化17】



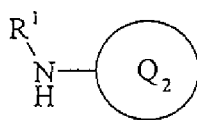
(II)

【0045】

(式中、Lは後記に定める置換可能な基である)を式(III)の化合物：

【0046】

【化18】



(III)

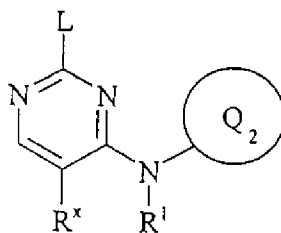
【0047】

と反応させる；

b) 式(IV)のピリミジン：

【0048】

【化19】



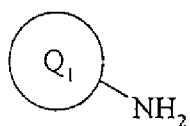
(IV)

【0049】

(式中、Lは後記に定める置換可能な基である)を式(V)の化合物：

【0050】

【化20】



(V)

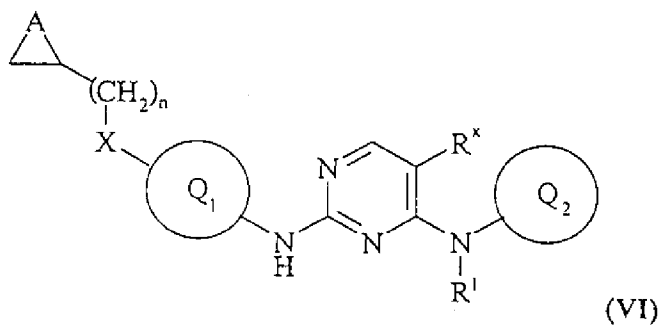
【0051】

と反応させる；

c) 式 (I) において n が 1、2 または 3 であり、 m が 1 であり、 Y^2 が H であり、 Y^1 が OH、 NH_2 または SH である化合物については、式 (VI) の 3-員ヘテロアルキル環：

【0052】

【化21】



【0053】

(式中、AはO、SまたはNHである) を式 (VII) の求核体：



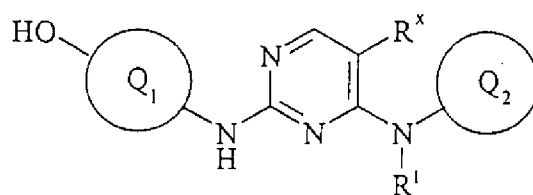
(VII)

(式中、DはHまたは適切な対イオンである) と反応させる；

d) 式 (I) において X が酸素である化合物については、式 (VIII) のアルコール：

【0054】

【化22】



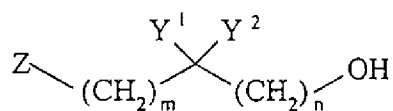
(VIII)

【0055】

を式 (IX) のアルコール：

【0056】

【化23】



(IX)

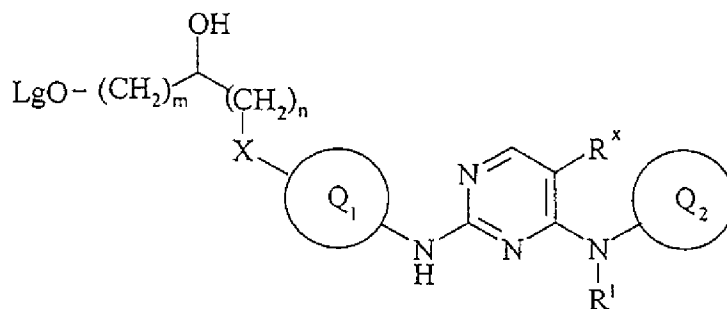
【0057】

と反応させる；

e) 式 (I) においてXが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{S}-$ であり、 Y^1 がOHであり、 Y^2 がHであり、mが2または3である化合物については、式 (X) の化合物：

【0058】

【化24】



(X)

【0059】

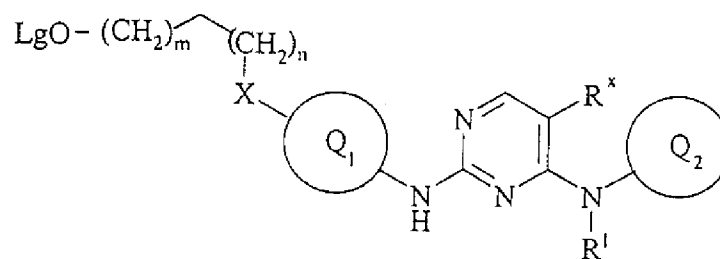
(式中、LgOは後記に定める脱離基である) を式 (VII) の求核体と反応さ

せる；

f) 式 (I) においてXが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{S}-$ であり、 Y^1 および Y^2 がHであり、nが1、2または3であり、mが1、2または3である化合物については、式 (XI) の化合物：

【0060】

【化25】



(XI)

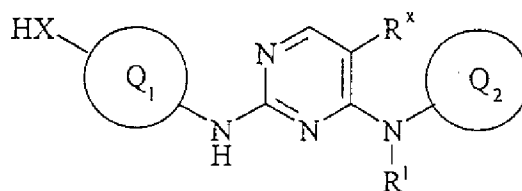
【0061】

(式中、 LgO は後記に定める脱離基である)を式 (VII) の求核体と反応させる；

g) 式 (I) においてXが $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{S}-$ であり、 Y^1 および Y^2 がHであり、nが1、2または3であり、mが1、2または3である化合物については、式 (XII) の化合物：

【0062】

【化26】



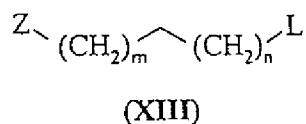
(XII)

【0063】

を式 (VIII) の化合物：

【0064】

【化27】



【0065】

(式中、Lは後記に定める置換可能な基である)と反応させる；

h) 式(I)においてZがHS-である化合物については、対応する化合物中のチオアセテート基を変換する；

次いで必要ならば；

i) 式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に変換する；

ii) 保護基を除去する；

iii) 医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルを形成する。

【0066】

Lは置換可能な基であり、Lに適した基は、たとえばハロまたはスルホニルオキシ基、たとえばクロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシまたはトルエン-4-スルホニルオキシ基である。Lに適した他の基には、ハロ、メシル、メチルチオおよびメチルスルフィニルが含まれる。

【0067】

Dは水素または対イオンである。Dが対イオンである場合、Dに適した意味にはナトリウムおよびカリウムが含まれる。

LgOは脱離基である。LgOに適した意味にはメシラートおよびトシラートが含まれる。

【0068】

前記反応の具体的な反応条件は下記のとおりである；

方法a)

式(II)のピリミジン類と式(III)のアニリン類を下記により互いに反応させることができる；

i) 所望により適切な酸、たとえば無機酸(たとえば塩酸もしくは硫酸)、または有機酸(たとえば酢酸もしくはギ酸)の存在下で。この反応は、適切な不活

性溶媒または希釈剤、たとえばジクロロメタン (DCM)、アセトニトリル、ブタノール、テトラメチレンスルホン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドまたはN-メチルピロリジン-2-オン中、たとえば0~150℃ (還流温度またはその付近の温度が好都合) で実施するのが好ましい;あるいは

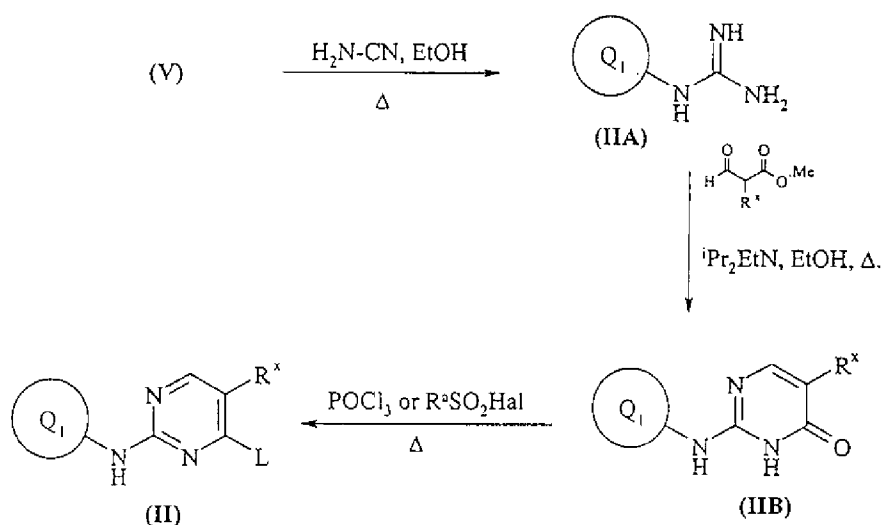
ii) 標準的なBuchwald条件下で (たとえばJ. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568および6066参照)、たとえば酢酸パラジウムの存在下に、適切な溶媒、たとえば芳香族溶媒 (たとえばトルエン、ベンゼンまたはキシレン) 中、適切な塩基、たとえば無機塩基 (たとえば炭酸セシウム) または有機塩基 (たとえばカリウムt-ブトキシド) を用いて、適切なリガンド、たとえば2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルの存在下に、25~80℃の温度で。

【0069】

式 (I I) のピリミジン類は下記の反応経路に従って製造できる:

【0070】

【化28】



【0071】

式中、R^aは置換されていてもよいアルキルまたはアリール基であり、Lは前記に定めた置換可能な基である。好ましくはR^aはメチル、エチルまたはp-トリ

ルである。

【0072】

式(III)のアニン類は市販されているか、あるいは当技術分野で既知の方法で製造される。

【0073】

方法b)

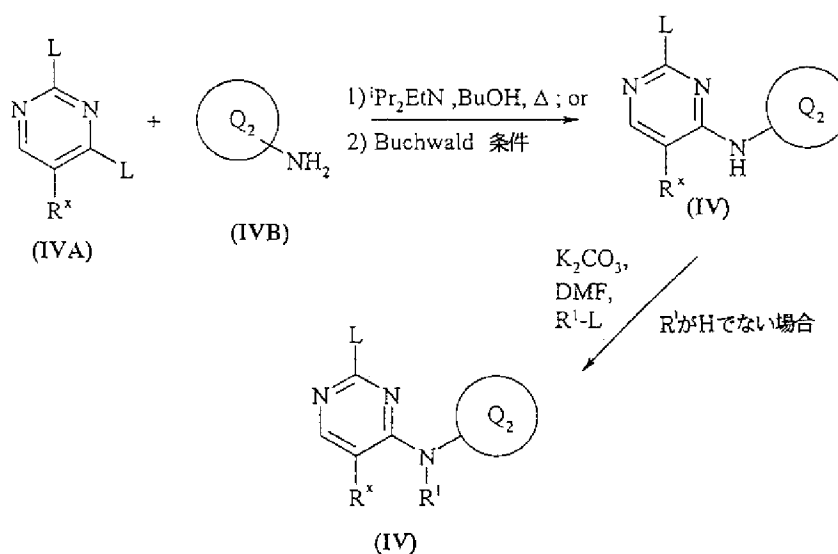
式(IV)のピリミジン類と式(V)のアニン類を、i) 適切な溶媒、たとえばケトン類(たとえばアセトン)、またはアルコール類(たとえばエタノールもしくはブタノール)、または芳香族炭化水素(たとえばトルエンもしくはN-メチルピロリドン)の存在下に、所望により適切な酸、たとえば前記に定めたもの(または適切なルイス酸)の存在下で、0℃から還流までの範囲の温度、好ましくは還流温度で;あるいはii) 前記の標準的なBuchwald条件下で、互いに反応させることができる。

【0074】

式(IV)のピリミジン類は下記の反応経路に従って製造できる:

【0075】

【化29】



【0076】

式中、Lは前記に定めた置換可能な基であり、R¹は水素ではない。

式(V)のアニリン類は市販されているか、あるいは当技術分野で既知の方法で製造される。

【0077】

式(IVA)のピリミジン類は市販されているか、あるいはLが-OHである式(IVA)の化合物(すなわちウラシル)を POCl_3 と反応させて、Lが-CIである式(IVA)の化合物を得ることにより製造できる。

【0078】

方法c)

式(VI)のヘテロアルキル環と式(VII)の求核体を、 $20 \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で、所望により適切な溶媒、たとえばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはテトラヒドロフランの存在下に互いに反応させる。

【0079】

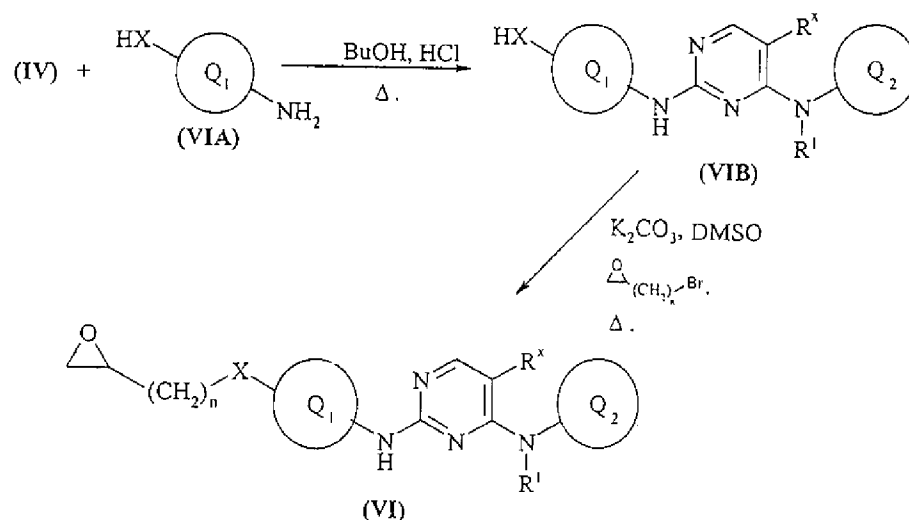
式(VI)の化合物は下記の反応経路に従って製造できる：

反応経路I)：

AがOであり、Xが炭素でない式(VI)の化合物について：

【0080】

【化30】



【0081】

(VIB)から(VI)への変換は、DMF中、塩基の存在下で $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHO}$ または同等なエステルと反応させ、次いで不活性溶媒、たとえばT

HF中で、硫黄イリド、たとえば (Me_2SOCH_2) と反応させることによって達成できる（反応経路V参照）。

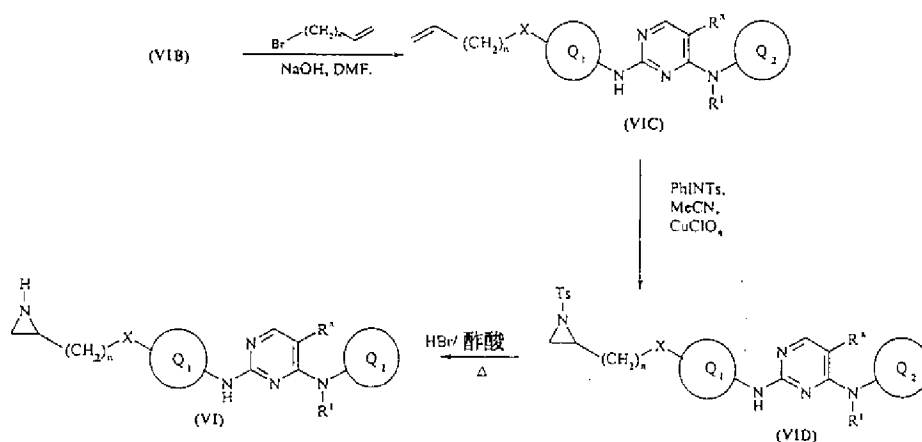
【0082】

反応経路I I）：

AがNHであり、Xが炭素でない式（V I）の化合物について：

【0083】

【化31】



【0084】

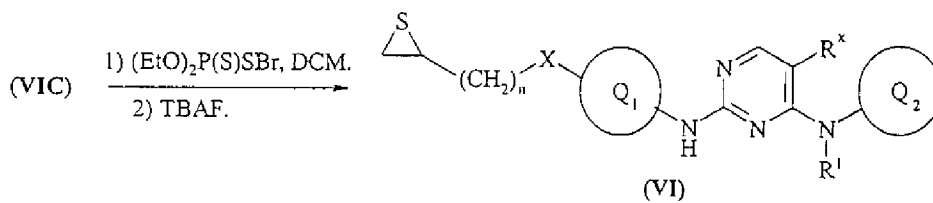
(PhINTsについては、たとえばTet. Let., 1997, 38 (39), 6897-6900参照；式（V I C）の化合物を後記の反応経路I V）と同様な条件下で酸化して、エポキシドにすることもできる）；

反応経路I I I）：

AがSであり、Xが炭素でない式（V I）の化合物について：

【0085】

【化32】



【0086】

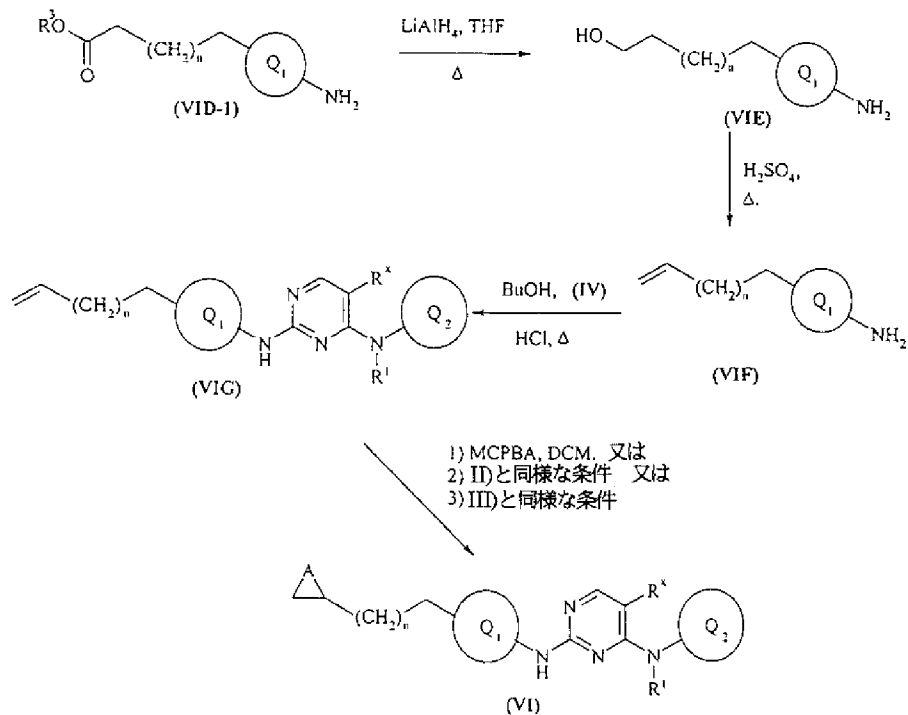
（たとえばSynlett., 1994, 267-268参照）；

反応経路 I V) :

Xが炭素である式 (V I) の化合物について :

【0087】

【化33】



【0088】

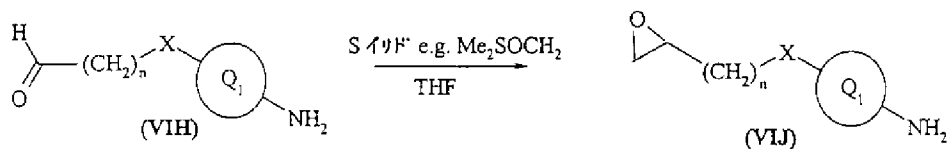
これらにおいて R^3 は、それが結合している $-\text{COO}-$ 基と一緒に、エステル部分、たとえばメチルエステルまたはエチルエステルを形成している。

反応経路 V) :

Xが CH_2 、O、NHまたはSであり；YがOHであり；nが1、2または3、mが1である式 (V I) の化合物について :

【0089】

【化34】



【0090】

(XB) を (IV) (反応経路 I 参照) と反応させて、(VI) を得る。

(VIH) の同等なエステルも使用できる。Russ. Chem. Rev., 47, 975-990, 1978 も参照。

【0091】

式 (VIH)、(VII)、(VIA) および (VID-1) の化合物は市販されているか、あるいは当技術分野で既知の方法で製造される。

【0092】

方法 d)

式 (VII I) のアルコール類 (たとえばフェノール類) と式 (IX) のアルコール類を、標準的 Mitsunobu 条件下で反応させることができる。たとえばアゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下に、適切な溶媒、たとえばジクロロメタン、トルエンまたはテトラヒドロフラン中、0 ~ 80℃、好ましくは 20 ~ 60℃ の温度で。あるいは、式 (VII I) のアルコール類 (たとえばフェノール類) を、末端ヒドロキシ基が適切な脱離基で交換された適切な式 (IX) の化合物でアルキル化することができる。

【0093】

式 (VII I) のアルコール類は、中間体 (VIB) (X は酸素) の合成に関する前記 I) の方法に従って製造される。

式 (IX) のアルコール類は市販されているか、あるいは当技術分野で既知の方法で製造される。

【0094】

方法 d) と類似の方法で、ヒドロキシ基が -SH である式 (VII I) の化合物と、ヒドロキシ基が脱離基、たとえばメシラートまたはトシラートである式 (IX) の化合物との反応により、X が -S- である化合物を製造できる。

【0095】

方法 e)

式 (X) において X が -CH₂-, -O-, -NH- または -S- であり、Y¹ が OH であり、Y² が H であり、m が 2 または 3 である化合物と式 (VI I) の化合物を、20 ~ 100℃、好ましくは 20 ~ 50℃ の温度で、所望により適切

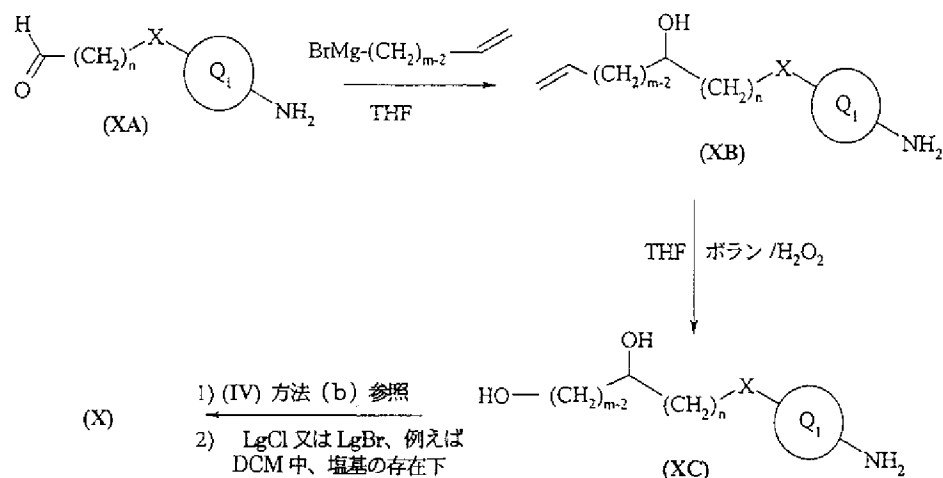
な溶媒、たとえばN、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはテトラヒドロフランの存在下、および所望により適切な塩基、たとえば炭酸カリウムの存在下に互いに反応させる。

【0096】

式(X)の化合物は、下記の反応経路に従って製造できる：

【0097】

【化35】



【0098】

最終工程の1)と2)は逆転してもよい。工程2)に適した塩基はトリエチルアミンである。

式(XA)および(VII)の化合物は市販されているか、あるいは当技術分野で既知の方法で製造される。たとえば、式(XA)においてXが-NH-、-O-または-S-である化合物は、式(VIA)の化合物と適切なハロアルデヒドまたは同等なエステルを、そのような反応に標準的な条件下で反応させることにより製造できる。

【0099】

方法f)

式(XI)の化合物と式(VII)の求核体を、前記方法e)の記載に従って互いに反応させる。

【0100】

式(X I)の化合物は、前記式(X)の化合物の製造方法の最終工程の工程2)と同様な様式で製造できる。必要な第一級アルコール系出発物質は市販されているか、あるいは当技術分野で既知の方法で製造される。

【0101】

方法g)

式(X I I)の化合物と式(X I I I)の化合物を、不活性溶媒、たとえばDMF中、塩基、たとえば炭酸カリウムの存在下で反応させる。

【0102】

式(X I I)の化合物は本明細書に記載する式(V I B)の化合物と同じ一般式のものであり、それらの化合物についての記載に従って製造される(反応経路I参照)。式(X I I I)の化合物は市販されているか、あるいは当技術分野で既知の方法で製造される。

【0103】

方法h)

式(I)においてZがSHである化合物については、対応する化合物中のチオアセテート基の変換は、式(I J)の化合物から式(I K)の化合物への変換について本明細書に記載したように実施される。

【0104】

チオアセテート基を含む適切な出発物質は、脱離基、たとえばメシラートまたはトシラートを含む対応する化合物(対応するヒドロキシ化合物から標準的条件を用いて製造)から、式(I G)の化合物から式(I J)の化合物への変換について本明細書に記載したように、チオール酢酸を用いて製造される。

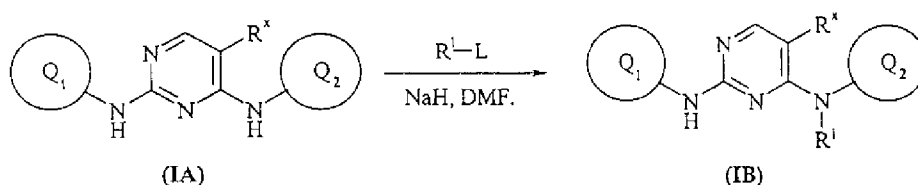
【0105】

式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に変換する例は下記のものである：

i) たとえば水素としての R^1 を他の R^1 に変換する：

【0106】

【化36】



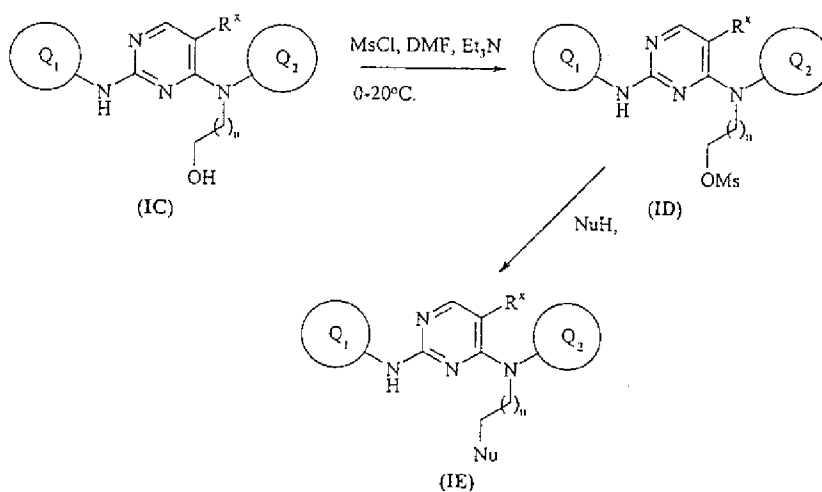
【0107】

式中、Lは前記の置換可能な基であり、上記式中の R^1 は水素ではない；

i i) たとえば置換側鎖としての R^1 を他の置換側鎖に変換する；

【0108】

【化37】



【0109】

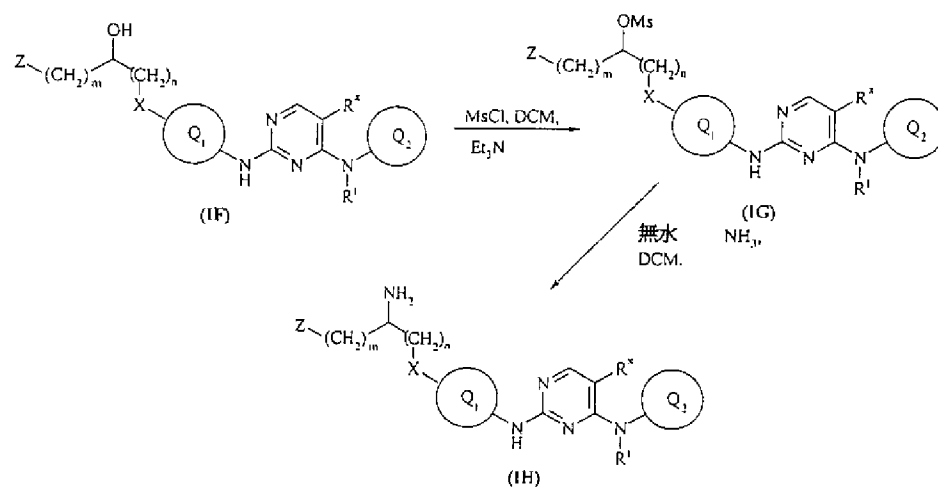
式中、Msはメタンスルホニルであり、Nuは、式(I)において定めた R^1 に対する任意置換基である置換基、たとえば $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ または $-\text{CN}$ を導入する求核体である(注意：ヒドロキシ部分が必ずしも前記のように末端炭素上にある必要はない)；

i i i) たとえば式(I a)のある側鎖を式(I a)の他の側鎖に変換する；

I) 式(I)において Y^2 がHであり、 Y^1 が NH_2 (アンモニアを用いて下記に示す)、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 $-\text{NHC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}_{3-8}$ シクロアルキル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリノまたはチオモルホリノである化合物について；

【0110】

【化38】



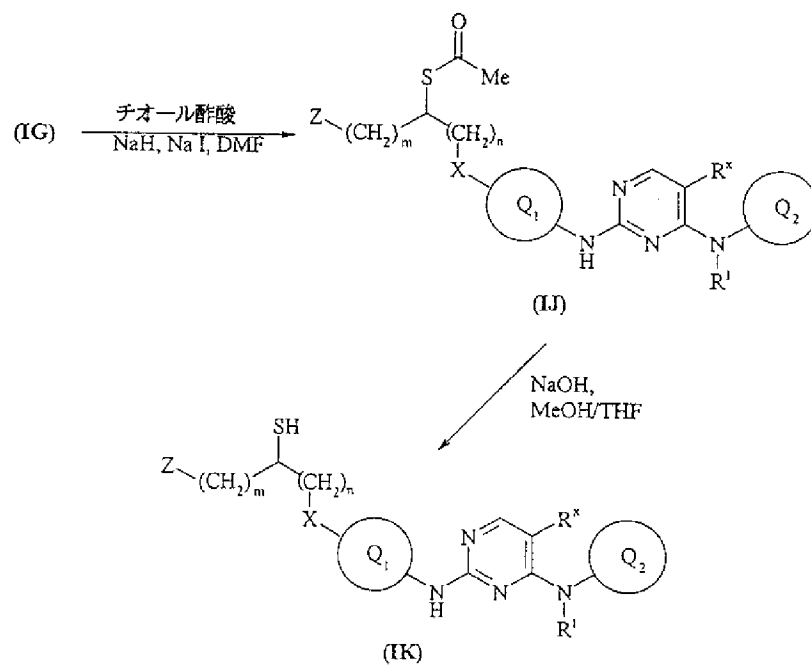
【0111】

あるいは

11) 式 (I) において Y^2 が H であり、 Y^1 が S である化合物について；

【0112】

【化39】

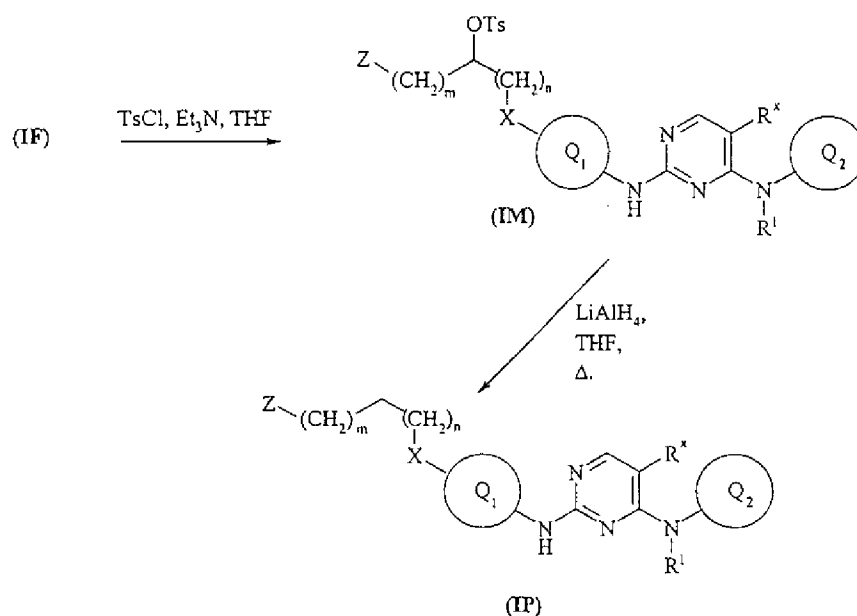


【0113】

III) 式 (I) において Y^2 が H であり、 Y^1 が H である化合物について；

【0114】

【化40】



【0115】

これらの反応は式 (I a') の側鎖を他の式 (I a') の側鎖に変換するのにも適することは自明であろう。

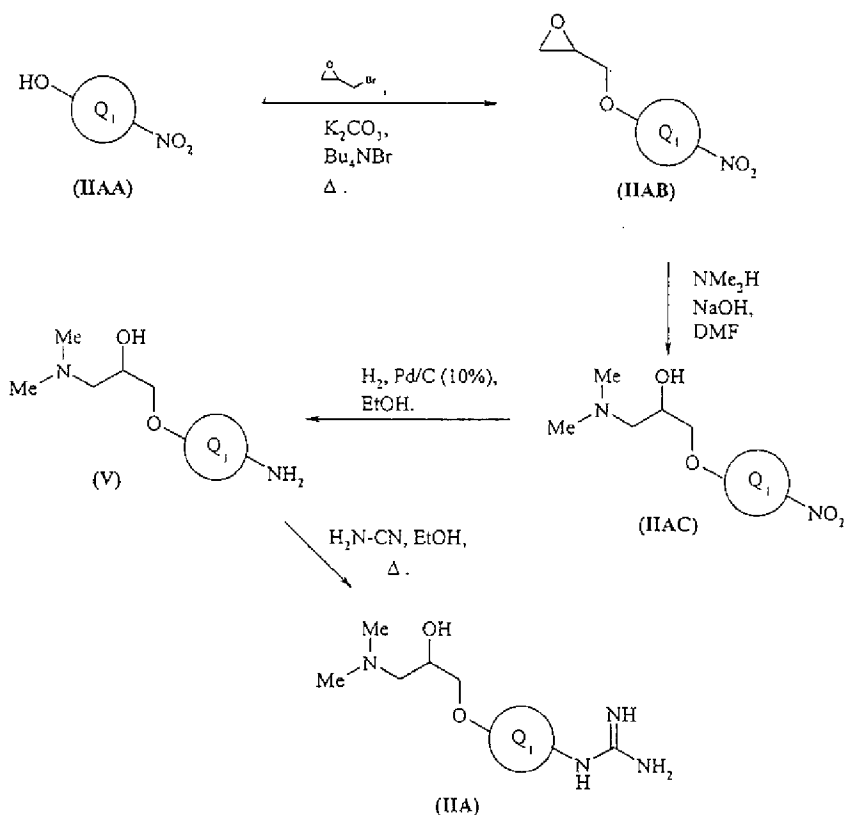
i v) ある意味の R^x を標準法により他の意味の R^x に変換する：たとえばヒドロキシとしての R^x を C_{1-3} アルコキシに変換する。

【0116】

当業者に自明のとおり、方法 c)、d)、e)、f)、g) および h) ならびに前記 i i i) に記載した側鎖 (I a) または (I a')、ならびに i) および i i) に記載した側鎖 R^1 の操作は、中間体について、たとえば式 (I I)、(I I A)、(I I B) または (V) の中間体の製造のためにも実施できる。たとえば：

【0117】

【化41】



【0118】

本発明の好ましい方法は、方法b)である。

本発明化合物中の種々の環置換基のうちあるものは、前記プロセスの前または直後に、標準的な芳香族置換反応により導入するか、あるいは慣用される官能基修飾により形成でき、したがって本発明の方法態様に包含されることは、自明であろう。そのような反応および修飾には、たとえば芳香族置換反応による置換基導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、および置換基の酸化が含まれる。芳香族置換反応の具体例には、濃硝酸を用いるニトロ基導入；たとえばフリーデル・クラフツ条件下でハロゲン化アシルおよびルイス酸（たとえば三塩化アルミニウム）を用いるアシル基導入；フリーデル・クラフツ条件下でハロゲン化アルキルおよびルイス酸（たとえば三塩化アルミニウム）を用いるアルキル基導入；ならびにハロ基の導入が含まれる。修飾の具体例には、たとえばニッケル触媒を用いる接触水素化または塩酸の存在下に加熱しながら鉄で処理することによる、ニトロ基からアミノ基への還元；アルキルチオからアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルへの酸化が含まれる。

【0119】

本明細書に述べたある反応において化合物中の感受性基を保護するのが必要／望ましい場合があることも自明であろう。保護が必要または望ましい場合、適切な方法は当業者に既知である。慣用される保護基を標準法に従って使用できる（説明については、T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991 参照）。たとえば反応体がアミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に述べたある反応においてはその基を保護することが望ましいであろう。

【0120】

アミノまたはアルキルアミノ基に適した保護基は、たとえばアシル基、たとえばアルカノイル基たとえばアセチル、アルコキシカルボニル基、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは t -ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、たとえばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、たとえばベンゾイルである。前記保護基に関する脱保護条件は、選択される保護基に応じて必然的に異なる。たとえば、アルカノイル基もしくはアルコキシカルボニル基またはアロイル基などのアシル基は、たとえば適切な塩基、たとえばアルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウムまたはナトリウムで加水分解することにより除去できる。あるいは、 t -ブトキシカルボニル基などのアシル基は適切な酸、たとえば塩酸、硫酸もしくはリン酸またはトリフルオロ酢酸で処理することにより除去できる。アリールメトキシカルボニル基、たとえばベンジルオキシカルボニル基は、たとえば触媒、たとえばカーボン上パラジウムによる水素化、またはルイス酸、たとえばホウ素トリス（トリフルオロアセテート）による処理により除去できる。第一級アミノ基に適した他の保護基は、たとえばフタロイル基であり、これはアルキルアミン、たとえばジメチルアミノプロピルアミンで、またはヒドラジンで処理することにより除去できる。

【0121】

ヒドロキシ基に適した保護基は、たとえばアシル基、たとえばアルカノイル基、たとえばアセチル、アロイル基、たとえばベンゾイル、またはアリールメチル

基、たとえばベンジルである。これらの保護基の脱保護条件は、選択される保護基に応じて必然的に異なるであろう。たとえばアシル基、たとえばアルカノイル、またはアロイル基は、たとえば適切な塩基、たとえばアルカリ金属水酸化物、たとえば水酸化リチウムまたはナトリウムで加水分解することにより除去できる。あるいは、アリールメチル基、たとえばベンジル基は、たとえば触媒、たとえばカーボン上パラジウム上での水素化により除去できる。

【0122】

カルボキシ基に適した保護基は、たとえばエステル形成基、たとえばメチルまたはエチル基（たとえば塩基、たとえば水酸化ナトリウムで加水分解することにより除去できる）、またはたとえばt-ブチル基（たとえば酸、たとえば有機酸、たとえばトリフルオロ酢酸で処理することにより除去できる）、またはたとえばベンジル基（たとえばたとえばカーボン上パラジウム上での水素化により除去できる）である。

【0123】

保護基は合成の任意の都合な段階で、当業者に周知の常法により除去できる。

本明細書に定めた多数の中間体、たとえば式I IおよびI Vの中間体は新規であり、これらは本発明の他の態様として提供される。

【0124】

アッセイ法

前記のように、本発明において定めるピリミジン誘導体は抗細胞増殖活性、たとえば抗癌活性をもち、これは本発明化合物のCDKおよび/またはFAK阻害活性から生じると考えられる。これらの特性は、たとえば以下に述べる方法で評価できる：

CDK4阻害アッセイ

以下の略号を用いた：

HEPESはN-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-N'-（2-エタンスルホン酸）である；

DTTはジチオトレイトールである；

PMSFはフッ化フェニルメチルスルホニルである。

【0125】

本発明化合物を、96ウェルフォーマットにおいて、試験基質（GST-網膜芽腫（GST-Rb））中への $[\gamma-33-P]$ -アデノシン三リン酸の取込みを測定するためのScintillation Proximity Assay（SPA-Amershamより入手）により、インビトロキナーゼアッセイ法で試験した。各ウェルに被験化合物（濃度補正のためにDMSOおよび水中に希釈）を入れ、対照ウェルには阻害薬対照としてのp16または陽性対照としてのDMSOを入れた。

【0126】

インキュベーション緩衝液25 μ l中に希釈したCDK4/Cyclin D1部分精製酵素約0.5 μ l（酵素活性に応じた量）を各ウェルに添加し、次いで20 μ lのGST-Rb/ATP/ATP33混合物（0.5 μ gのGST-Rbおよび0.2 μ MのATPおよび0.14 μ Ciの $[\gamma-33-P]$ -アデノシン三リン酸を含有）を添加し、得られた混合物を穏やかに振とうし、次いで室温で60分間インキュベートした。

【0127】

次いで各ウェルに、（0.8mg/ウェルのプロテインA-PVT SPAビーズ（Amersham））、20pM/ウェルの抗グルタチオントランスフェラーゼウサギIgG（Molecular Probesから入手）、61mM EDTAおよび50mM HEPES pH7.5（0.05%ナトリウムアジドを含有）を含有する停止溶液150 μ Lを添加した。

【0128】

プレートをTopseal-Sシーラーでシールし、2時間放置し、次いで2500rpm、1124 \times gで5分間遠心した。プレートをTopcountによりウェル当たり30秒間で読み取った。

【0129】

酵素および基質ミックスの希釈に用いたインキュベーション緩衝液は、50mM HEPES pH7.5、10mM MnCl₂、1mM DTT、100

μ M バナジン酸ナトリウム、100 μ M NaF、10 mM グリセロリン酸ナトリウム、BSA（最終1 mg/ml）を含有していた。

対照として、p16の代わりに他の既知のCDK4阻害薬を用いることができる。

【0130】

試験基質

このアッセイ法では、GSTタグに融合させた網膜芽腫（Science, 1987年3月13日; 235(4794): 1394-1399; Lee W. H., Bookstein R., Hong F., Young L. J., Shew J. Y., Lee E. Y.）の一部のみを用いた。網膜芽腫アミノ酸379-928（網膜芽腫プラスミドATCC pLRbRNLから得た）のPCRを行い、この配列をpGEX 2T融合ベクター（Smith D. B. and Johnson, K. S., Gene 67, 31(1988)；これは誘導発現のためのtacプロモーター、任意の大腸菌（E. coli）宿主に用いるための内部lac I^q遺伝子、およびトリピン開裂のためのコード領域を含む；Pharmacia Biotechから入手）中へクローン化し、これを用いてアミノ酸792~928を増幅した。この配列を再びpGEX 2T中へクローン化した。

【0131】

こうして得た網膜芽腫792~928配列を大腸菌（BL21（DE3）pLys S細胞）において標準的な誘導発現法により発現させ、下記に従って精製した。

【0132】

大腸菌ペーストを10 ml/gのNETN緩衝液（50 mM トリス pH 7.5, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.5% v/v NP-40, 1 mM PMSF, 1 μ g/ml ロイペプチン, 1 μ g/ml アプロチニンおよび1 μ g/ml ペプスタチン）に再懸濁し、100 ml のホモジェネート当たり45秒で2回、超音波処理した。遠心分離の後、上清を10 ml のグルタチオン Sepharose カラム（Pharmacia Biotech, 英国ハーツ

）に装入し、NETN緩衝液で洗浄した。キナーゼ緩衝液（50mM HEPES pH7.5, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM PMSF, 1μg/mlロイペプチン, 1μg/mlアプロチニンおよび1μg/mlペプスタチン）で洗浄した後、タンパク質をキナーゼ緩衝液中50mM還元グルタチオンで溶離した。GST-Rb（792～927）を含有する画分をブールし、キナーゼ緩衝液に対して一夜透析した。8～16%トリス-グリシンゲル（Novex, 米国サンディエゴ）を用いるドデカ硫酸ナトリウム（SDS）PAGE（ポリアクリルアミドゲル）により、最終生成物を分析した。

【0133】

CDK4およびCyclin D1

CDK4およびCyclin D1を、MCF-7細胞系（ATCC No. HTB22から入手、胸部腺癌細胞系）由来のRNAから下記に従ってクローン化した。MCF-7細胞からRNAを調製し、次いでオリゴdTプライマーを用いて逆転写した。PCRを用いて各遺伝子の完全コード配列を増幅した〔CDK4アミノ酸1～303；参考文献Cell, 1992年10月16日；71（2）：323-334；Matsushima H., Ewen M. E., Stron D. K., Kato J. K., Hanks S. K., Rousell M. F., Sherr C. J. and Cyclin, およびCyclin D1アミノ酸1～296；参考文献Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 1991；56：93-97；Arnold A., Motokura T., Bloom T., Kronburg, Ruderma J., Juppner H., Kim H. G.〕。

【0134】

配列決定の後、PCR生成物を標準法により昆虫発現ベクターpVL1393（Invitrogen 1995カタログNo. V1392-20から入手）中へクローン化した。次いで、PCR生成物を昆虫SF21細胞系（ヨトウガ（Spodoptera Frugiperda）の卵巣組織に由来する細胞-市販）中へ二重発現させた〔標準ウイルスBaculogold同時感染法を採用〕。

【0135】

以下の例は、Cyclin D1およびCDK4の各ウイルスに対する二重感染MOI 3をもつ、SF21細胞内Cyclin D1/CDK4の調製について詳述する。

【0136】

Cyclin D1/CDK4の調製例

ローラーボトル培養により 2.33×10^6 細胞/mlにまで増殖させたSF21細胞を用いて、500mlのローラーボトル10個に 0.2×10^6 細胞/mlで接種した。ローラーボトルをローラー装置上、28℃でインキュベートした。

【0137】

3日（72時間）後、細胞を計数し、2個のボトルからの平均が 1.86×10^6 細胞/ml（生存率99%）であることが分かった。次いでこれらの培養物に、各ウイルスについてMOI 3で二重ウイルス感染させた。

【0138】

500mlの10個に、JS303 Cyclin D1（ウイルス力価 -9×10^7 pfu/ml）、JS304 CDK4（ウイルス力価 -1×10^8 pfu/ml）を感染させた。

【0139】

$$\text{Cyclin D1} \quad \frac{1.86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{0.9 \times 10^8} = 31 \text{ ml}$$

各500mlボトルについてのウイルス

$$\text{CDK4} \quad \frac{1.86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{1 \times 10^8} = 28 \text{ ml}$$

各500mlボトルについてのウイルス

ウイルスを培養物に添加する前に互いに混合し、培養物を28℃のローラー装置に戻した。

【0140】

接種の3日（72時間）後、5Lの培養物を収穫した。収穫時の全細胞数は1

．58×10⁶細胞/ml（生存率99％）であった。細胞を250mlのロットで、Heraeus Omifuge 2.0 RSにより、2500rpm、30分間、4℃で遠心分離した。上清を廃棄した。

【0141】

約4×10⁸細胞/ペレットのペレット20個を液体窒素中で急速凍結し、CCRF低温室内に-80℃で保存した。次いでSF21細胞を細胞溶解緩衝液（50mM HEPES pH7.5, 10mM塩化マグネシウム, 1mM DTT, 10mMグリセロリン酸, 0.1mM PMSF, 0.1mMフッ化ナトリウム, 0.1mM オルトバナジン酸ナトリウム, 5μg/mlアプロチニン, 5μg/mlロイペプチン, および20%w/vショ糖）に再懸濁し、氷冷脱イオン水を添加することにより低張性細胞溶解した。遠心分離後、上清をPoros HQ/M 1.4/100アニオン交換カラム（PE Biosystems, 英国ハートフォード）に装入した。CDK4およびCyclin D1が細胞溶解緩衝液中375mMのNaClで同時溶出し、適切な抗-CDK4抗体および抗-Cyclin D1抗体（Santa Cruz Biotechnology, 米国カリフォルニア州）を用いるウェスタンブロットによりそれらの存在を検査した。

【0142】

p16対照（Nature, 366:704-707;1993;Serrano M., Hannon GJ., Beach D.）

p16（CDK4/Cyclin D1の天然阻害物質）をHeLa cDNA（HeLa細胞はATCC CCL2から入手、ヒト子宮頸部からの類上皮癌；Cancer Res., 12:264, 1952）から増幅し、5' HisタグをもつpTB 375 NBSE中へクローン化し、標準法によりBL21（DE3）pLysS細胞（Promegaから入手；参考文献Studier F.W. and Moffat B.A., J. Mol. Biol., 189, 113, 1986）中へ形質転換した。1リットルの培養物を適切なODにまで増殖させ、次いで一夜、IPTGでp16発現を誘導した。次いで細胞を50mMリン酸ナトリウム, 0.5M塩化ナトリウム, PMSF, 0.5μg/ml

ロイペプチンおよび0.5 μ g/ml アプロチニン中での超音波処理により溶解させた。混合物を遠心分離し、上清をニッケルキレートビーズに添加し、1.5時間混合した。ビーズをリン酸ナトリウム、NaCl pH6.0中で洗浄し、200mMイミダゾールを含有するリン酸ナトリウム、NaCl pH7.4中でp16生成物を溶出させた。

【0143】

pTB NBSEを下記によりpTB 375 NBPEから構築した：

pTB 375

pTB 375の作製に用いたバックグラウンドベクターは、pZEN0042 (UKP2253852参照)であり、プラスミドRP4由来のtetA/tetR誘導性テトラサイクリン耐性配列、およびプラスミドPks492由来のcer安定性配列を、pAT153由来のバックグラウンド中に含んでいた。pTB 375を、T7遺伝子10プロモーター、多重クローニング部位、およびT7遺伝子10終止配列からなる発現カセットの添加により作製した。さらに、バックグラウンド配列からのリードスルーを減少させるために設計したターミネーター配列を、発現カセットの上流に挿入した。

【0144】

pTB 375 NBPE

pTB 375中に存在するユニーク大腸菌制限部位を除去した。制限酵素NdeI、BamHI、PstIおよびEcoRIの認識配列を含む新たな多重クローニング部位を、pTB 375のNdeIとBamHI部位の間に導入して、pTB 375中に存在する本来のBamHI部位を破壊した。

【0145】

pTB 375 NBSE

制限酵素NdeI、BamHI、SmaIおよびEcoRIの認識配列を含む新たな多重クローニング部位を、NdeIとEcoRIの間に導入した。これらの制限部位を含むオリゴヌクレオチドは、NdeIとBamHI部位の間に、NdeI部位内に存在する開始コドン(ATG)と同じ読み枠内に位置する6ヒスチジンコドンも含んでいた。

【0146】

前記と同様にして、CDK2およびCDK6の阻害を評価するためのアッセイ法を構築することもできる。CDK2 (EMBL寄託No. X62071) をCyclin AまたはCyclin E (EMBL寄託No. M73812参照) と共に使用でき、そのようなアッセイ法についての詳細はWO99/21845に含まれ、その関連Biochemical & Biological Evaluationセクションを本明細書に参考として援用する。

【0147】

CDK2をCyclin Eと共に使用する場合、下記に従って部分同時精製を達成できる：

Sf21細胞を細胞溶解緩衝液 (50mMトリス pH8.2, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 10mMグリセロリン酸, 0.1mMオルトバナジウム酸ナトリウム, 0.1mM NaF, 0.1mM PMSF, 1μg/mlロイペプチンおよび1μg/mlアプロチニン) に再懸濁し、10mlのDounceホモジナイザーで2分間ホモジナイズする。遠心分離後、上清をPoros HQ/M 1.4/100アニオン交換カラム (PE Biosystems, 英国ハートフォード) に装入する。CDK2およびCyclin Eが0~1M NaCl勾配 (細胞溶解緩衝液マイナスプロテアーゼ中で実施) の初めに、20カラム体積にわたって同時溶出する。抗-CDK2抗体および抗-Cyclin E抗体 (Santa Cruz Biotechnology, 米国カリフォルニア州) を用いるウェスタンブロットにより同時溶出を検査する。

【0148】

FAK3キナーゼ阻害アッセイ

このアッセイは、被験化合物がヒトフォーカルアドヒージョンキナーゼ (FAK) のチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を測定する。

【0149】

FAKをコードするDNAを、全遺伝子合成 (Edwards M., International Biotechnology Lab 5 (3), 19-25, 1987) またはクローニングにより得る。次いでこれらを適切な発現

系において発現させて、チロシンキナーゼ活性をもつポリペプチドを得る。たとえば昆虫細胞において組換えタンパク質を発現させることにより得られたFAKは、固有のチロシンキナーゼ活性を示すことが認められた。

【0150】

FAK (Andreらが記載した全長ヒトcDNA (Biochemical & Biophysical Research Communications, 1993, 190 (1) : 140-147; EMBL/GenBank 寄託No. L05186)) を、翻訳された生成タンパク質が開始メチオニンの直前のN-末端に6-ヒスチジンタグをもつように修飾した。活性FAKタンパク質は、従来、バキュロウイルス系において類似のN-末端6-ヒスチジンタグを用いて発現されていた (Protein Expression And Purification, 1996, 7: 12-18)。ヒトFAK cDNAをバキュロウイルスのトランスプレースメント (transplacement) ベクターpFastbac1 (Life Technologies) 中へクローン化し、この組換え構築体を昆虫細胞 (たとえばヨトウガ21 (Sf21)) 中へウイルスDNAと同時にトランスフェクションして、組換えバキュロウイルスを作製した (組換えDNA分子の組立てならびに組換えバキュロウイルスの作製および使用のための方法の詳細は、標準テキスト、たとえばSambrook et al., 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbour Laboratory Press、およびO'Reilly et al., 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co., ニューヨークにみられる。pFastbac ('Bac to Bac') 系の使用についての詳細は、Anderson et al., 1995, FOCUS (Life Technologies Bulletin Magazine), 17, p53に示されている)。

【0151】

生物学的活性FAKタンパク質の発現のために、Sf21細胞にブランク純F

AK組換えウイルスを感染多重度3で感染させ、48時間後に収穫した。収穫した細胞を氷冷リン酸緩衝食塩水（PBS）（10mMリン酸ナトリウムpH7.4, 138mM塩化ナトリウム, 2.7mM塩化カリウム）で洗浄し、次いで氷冷した細胞溶解緩衝液（50mM HEPES pH7.5, 1mMジチオトレイトール, 100μMフッ化ナトリウム, 100μMオルトパナジン酸ナトリウム, 10mMグリセロリン酸, 100μMフッ化フェニルメチルスルホニル（PMSF）, 5μg/mlアプロチニン, 5μg/mlロイペプチン, 1%Tween; PMSFは使用直前に、新たに調製したメタノール中100mM溶液から添加した）に、細胞1000万個当たり250μlの緩衝液を用いて再懸濁した。次いでこの懸濁液を氷上で15分間インキュベートし、13,000rpmで10分間、4℃において遠心分離した。上清を分離し、アリコートにし、これらを液体窒素中で急速凍結し、次いで-70℃で保存した。典型的なバッチについて、酵素原液を酵素希釈液（100mM HEPES pH7.4, 0.2mMジチオトレイトール, 200μMオルトパナジン酸ナトリウム, 0.1%Triton X-100）で1:250に希釈し、50mlの新たに希釈した酵素を各アッセイウェルに用いた（下記のFAK3プロトコル参照）。

【0152】

FAK3:インビトロ酵素アッセイプロトコル

チロシンを含むランダムコポリマーたとえばポリ（Glu, Ala, Tyr）6:3:1（Sigma P3899）から基質原液を調製し、PBS中1mg/ml原液として-20℃で保存し、プレート塗布用にPBSで1:500に希釈した。

【0153】

アッセイ前日、希釈基質溶液100μlをアッセイプレート（Maxisorp 96ウェルイムノプレート, Life Technologies, カタログNo. 439454A）の全ウェル中に分配し、プレートシーラーでシールし、4℃に一夜放置した。

【0154】

アッセイ当日、基質溶液を廃棄し、アッセイプレートのウェルを200μlの

PBST (0.05% v/v Tween 20を含有するPBS) で1回、200 μ lの50 mM HEPES pH 7.4で1回、洗浄した。

【0155】

被験化合物をDMSO中の10 mMまたは30 mM原液として調製し、次いでさらにガラス蒸留水中に希釈して、最終アッセイ濃度より10倍高い濃度に希釈した。希釈した化合物10 μ lを洗浄済みアッセイプレート中のウェルに移した。”無化合物” 対照ウェルには化合物の代わりにガラス蒸留水10 μ lを入れた。

【0156】

6. 25 μ Mのアデノシン-5'-三リン酸(ATP)を含有する25 mM塩化マグネシウム40 μ lを、すべての試験ウェルに添加した。反応を開始するために50 μ lの新たに希釈した酵素を各ウェルに添加し、プレートを23℃で90分間インキュベートした。次いで20 mMのEDTAを含有するPBS 100 μ lの添加により反応を停止した。次いで液体を廃棄し、ウェルをPBSTで2回洗浄した。

【0157】

0.5% w/vのウシ血清アルブミン(BSA)を含有するPBSTで1:1500に希釈したマウスHRP結合-抗ホスホチロシン抗体(Santa Cruz, 製品SC 7020-HRP) 100 μ lを各ウェルに添加し、プレートを室温で1時間インキュベートした後、液体を廃棄し、ウェルを200 μ lのPBSTで2回洗浄した。新たに調製した50 mMリン酸-クエン酸緩衝液pH 5.0 + 0.03%過ホウ酸(蒸留水100 ml当たり、過ホウ酸含有リン酸クエン酸緩衝液(phosphate citrate buffer with sodium perborate, PCBS) 1カプセル(Sigma P4922)を用いて調製) 50 ml中の2, 2'-アジノービス(3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸)(ABTS) 溶液[50 mg ABTS錠(Boehringer 1204 521) 1個を用いて新たに調製] 100 μ lを、各ウェルに添加した。次いでプレートを、プレート読みとり型分光光度計により405 nmで測定して”無化合物” 対照ウェルの吸光値が約1.0になるま

で、室温で20～60分間インキュベートした。

【0158】

吸光の読みからOrigin Softwareを用いて用量応答曲線を作成した。Origin Software分析により判定した50%発育阻止濃度(IC_{50})を用いて、化合物を力価により等級付けした。

【0159】

式(I)の化合物の薬理学的特性は構造の変化に伴って変動するであろうが、上記アッセイにおいて式(I)の化合物がもつ活性は、一般に250 μ M～1 nMの IC_{50} 濃度または用量で証明された。

【0160】

前記のインビトロアッセイにおいて試験して、実施例3のCDK4阻害活性は $IC_{50}=0.07 \mu$ M、実施例5の活性は $IC_{50}=0.02 \mu$ Mと測定された。前記のインビトロアッセイにおいて試験して、実施例6のFAK阻害活性は $IC_{50}=0.032 \mu$ M、実施例220の活性は $IC_{50}=0.07 \mu$ Mと測定された。

【0161】

本発明化合物のインビボ活性は、標準法により、たとえば細胞増殖阻害の測定および細胞毒性の評価により評価できる。たとえば詳細はさらに下記の参考文献中にみられる：

- a) フォーカルアドヒージョンキナーゼの発現アテニュエーションは腫瘍細胞のアポトーシスを誘発する；Xu L-h et al., Cell Growth & Differentiation (1996) 7, p 413-418；
- b) フォーカルアドヒージョンキナーゼのCOOH-末端ドメインは、ヒト腫瘍細胞において接着喪失および細胞死を誘発する；Xu L-h et al., Cell Growth & Differentiation (1998) 9, P 999-1005；
- c) 培養線維芽細胞におけるpp125-FAKの阻害はアポトーシスを生じる；Hungerford J. E. et al., The Journal

of Cell Biology (1996) 135, p1383-1390;

d) フォーカルアドヒージョンにおけるフォーカルアドヒージョンキナーゼ (FAK) の阻害は、細胞の運動性および増殖を低下させる; Gilmore A. P. and Romer L. H., Molecular Biology of the Cell (1996) 7, p. 1209-1224。

【0162】

細胞増殖の阻害は、タンパク質を染色し、したがってウェル内のタンパク質 (すなわち細胞) 量を推定できる蛍光色素であるスルホローダミンB (SRB) で細胞を染色することにより測定できる (参照: Boyd, M. R. (1989) NCI臨床前抗腫瘍薬物探索スクリーニングの現状; Prin. Prac. Oncol, 10: 1-12)。たとえば細胞増殖阻害の測定法について下記に詳述する。

【0163】

細胞を96ウェルプレート中で体積100 μ lの適切な培地に接種した; 培地は、MCF-7、SK-UT-1BおよびSK-UT-1についてはダルベッコの改変イーグル培地であった。細胞を一夜付着させ、次いで阻害化合物を最高濃度1%のDMSO (v/v) 中、種々の濃度で添加した。対照プレートをアッセイして、投与前の数値を求めた。細胞を37℃ (5%CO₂) で3日間インキュベートした。

【0164】

3日間の終了時に、プレートにTCAを最終濃度16% (v/v) になるように添加した。次いでプレートを4℃で1時間インキュベートし、上清を除去し、プレートを水道水で洗浄した。乾燥後、100 μ lのSRB色素 (1%酢酸中、0.4%SRB) を37℃で30分間添加した。過剰のSRBを除去し、プレートを1%酢酸で洗浄した。タンパク質に結合したSRBを10mMトリスpH7.5中で可溶化し、室温で30分間振とうした。540nmでODを読みとり、阻害薬濃度-対-吸光度の半対数プロットから、増殖を50%阻害する阻害薬濃度を判定した。実験開始時に細胞を接種した際に得たものより低い値にまで光学濃度を低下させた化合物濃度から、毒性値を求めた。

【0165】

SRBアッセイで試験した本発明化合物の典型的な IC_{50} 値は、1 mM～1 n Mである。

本発明の他の態様によれば、前記式（I）のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル、および医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーを含む医薬組成物が提供される。

【0166】

組成物は経口投与に適した、たとえば錠剤またはカプセル剤として、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む）に適した無菌液剤、懸濁液剤もしくは乳剤として、局所投与に適した軟膏剤もしくはクリーム剤として、または直腸投与に適した坐剤の形であってよい。

【0167】

一般に前記組成物は慣用される賦形剤を用いて常法により調製できる。

本発明のピリミジン類は、温血動物に普通は $5 \sim 5000 \text{ mg/m}^2$ （動物体表面積）、すなわち約 $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ の範囲内の1回量で投与され、これが普通は療法有効量となるであろう。錠剤またはカプセル剤などの単位剤形は、通常はたとえば $1 \sim 250 \text{ mg}$ の有効成分を含有するであろう。好ましくは $1 \sim 50 \text{ mg/kg}$ の1日量を使用する。しかし処置される宿主、個々の投与経路、および処置される疾病の程度に応じて、1日量は必然的に異なるであろう。したがって最適投与量は個々の患者を処置する担当医のより決定される。

【0168】

本発明の他の態様によれば、療法によりヒトまたは動物の身体を処置する方法に使用するための、前記式（I）のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルが提供される。

【0169】

本発明者らは、本発明に定めるピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルが有効な細胞周期阻害薬（抗細胞増殖薬）であることを見出した。この特性は（理論により拘束されるものではない）それらの（G1-S期）CDK阻害特性から生じると考えられる。これらの化合

物は有効なF AK阻害薬でもある。したがって本発明化合物はCDKおよび／またはF AK酵素単独で、または部分的に仲介される疾病の処置に有用であると期待される。すなわちこれらの化合物は、そのような処置を必要とする温血動物において、CDKおよび／またはF AK阻害効果を生じるのに使用できる。たとえば本発明化合物は、CDKおよび／またはF AK酵素の阻害を特色とする、悪性細胞の増殖および／または移動の処置方法を提供する。すなわちこれらの化合物は、CDKおよび／またはF AKの阻害により、単独で、または部分的に仲介される抗増殖／移動効果を生じるのに使用できる。本発明化合物は細胞死（アポトーシス）を誘発することによるF AK阻害薬としても有用である。CDKおよび／またはF AKは多数のヒト癌、たとえば白血病ならびに胸部癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌および卵巣癌に有用であることが示唆されるので、本発明のそのようなピリミジン誘導体は広範な抗癌特性をもつと期待される。したがって本発明のピリミジン誘導体は、これらの癌に対する抗癌活性をもつと期待される。さらに、本発明のピリミジン誘導体は、広範な白血病、悪性リンパ腫、ならびに充実性腫瘍、たとえば肝臓、腎臓、前立腺および膵臓などの組織における癌および肉腫に対する活性をもつと期待される。特に本発明のそのようなピリミジン誘導体は、有利には結腸、胸部、前立腺、肺および皮膚の原発性および再発性充実性腫瘍の増殖を遅延させると期待される。より詳細には、そのような本発明化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルは、CDKおよび／またはF AKが関連する原発性および再発性充実性腫瘍、特にその増殖および拡散のためにCDKおよび／またはF AKに著しく依存している腫瘍、たとえば結腸、胸部、肺、外陰および皮膚の特定の腫瘍の増殖を阻害すると期待される。

【0170】

さらに本発明のピリミジン誘導体は、白血病、線維増殖性および分化性の障害、乾癬、慢性関節リウマチ、カボジ肉腫、血管腫、急性および慢性神経障害、アテローム、アテローム性硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、ならびに網膜血管増殖に伴う眼疾患を含めた広範な疾病状態において、他の細胞増殖／移動性疾病に対する有効性をもつと期待される。

【0171】

したがって本発明のこの観点によれば、医薬として使用するための、前記式（I）のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル；ならびに温血動物、たとえばヒトにおいて抗癌、細胞周期阻害（抗細胞増殖）効果および／またはFAK阻害（抗細胞移動および／またはアポトーシス誘発）効果を生じるのに使用する医薬の製造における、前記式（I）のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステルの使用が提供される。特に、CDK2、CDK4および／またはCDK6、特にCDK4および／またはCDK6の阻害によりG1－S期の細胞周期阻害効果が得られる。

【0172】

本発明のこの観点の他の態様によれば、そのような処置を必要とする温血動物、たとえばヒトにおいて抗癌、細胞周期阻害（抗細胞増殖）効果および／またはFAK阻害（抗細胞移動および／またはアポトーシス誘発）効果を生じる方法であって、その動物に有効量の前記式（I）のピリミジン誘導体を投与することを含む方法が提供される。特に、CDK2、CDK4および／またはCDK6、特にCDK4および／またはCDK6の阻害によりG1－S期の細胞周期阻害効果が得られる。

【0173】

前記のように、個々の細胞増殖性疾患の治療または予防処置に必要な投与量は、処置される宿主、投与経路および処置される疾病の程度に応じて異なるであろう。たとえば1～100mg/kg、好ましくは1～50mg/kgの1回量が推奨される。

【0174】

前記に定めたCDKおよび／またはFAK阻害活性は、唯一の療法として適用でき、あるいは本発明化合物のほかに1以上の他の物質および／または処置を伴ってもよい。そのような併用処置は、個々の処置成分の同時、順次または別個の投与により達成できる。癌医療の分野では各癌患者を処置するのに種々の形態の処置を併用するのは普通に行われる。癌医療において、前記の細胞周期阻害処置

のほかに行われるそのような併用処置の他の成分（１以上）は、外科処置、放射線療法または化学療法であってよい。そのような化学療法には、３つの主カテゴリーの療法薬が含まれる：

（i）前記に定めるものと同一または異なる機序で作用する他の細胞周期阻害薬；

（ii）細胞増殖抑制薬、たとえば抗エストロゲン薬（たとえばタモキシフェン（tamoxifen）、トレミフェン（toremifen）、ラロキシフェン（raloxifen）、ドロロキシフェン（droloxifen）、ヨードキシフェン（iodoxifen））、プロゲストゲン（たとえば酢酸メゲストール（megestrol））、アロマターゼ阻害薬（たとえばアナストロゾール（anastrozole）、レトラゾール（letrozole）、ボラゾール（vorazole）、エクセメスタン（exemestane））、抗プロゲストゲン薬、抗アンドロゲン薬（たとえばフルタミド（flutamide）、ニルタミド（nilutamide）、ビカルタミド（bicalutamide）、酢酸シプロテロン（cyproterone））、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（たとえば酢酸ゴセレリン（goserelin））、ルプロリド（luprolide））、テストステロン 5α -ジヒドロレダクターゼ阻害薬（たとえばフィナステリド（finasteride））、抗侵襲薬（たとえばマリマスタット（marimastat）のようなメタロプロテイナーゼ阻害薬、およびウロキナーゼプラスミノゲン活性化物質受容体機能の阻害薬）、ならびに成長因子機能の阻害薬（そのような成長因子には、たとえば血小板由来の成長因子、および肝細胞成長因子が含まれ、そのような阻害薬には、成長因子抗体、成長因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害薬およびセリン／トレオニンキナーゼ阻害薬が含まれる）；ならびに

（iii）癌医療に用いられる抗増殖／抗新生物薬およびその組合わせ、たとえば代謝拮抗薬（たとえばメトトレキサートのような葉酸拮抗薬、5-フルオロウラシルのようなフルオロピリミジン類、プリンおよびアデノシン類似体、シトシンアラビノシド）；抗腫瘍性抗生物質（たとえばドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシンおよびイダルビシンのようなアントラサイクリン類、マイト

マイシノーC、ダクチノマイシン、ミトラマイシン)；白金誘導体(たとえばシスプラチン(cisplatin)、カルボプラチン(carboplatin))；アルキル化剤阻害薬(たとえばナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル(chlorambucil)、ブスルファン(busulphan)、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、イフォスファミド(ifosfamide)、ニトロソ尿素、チオテパ(thiotepa))；抗有糸分裂薬(たとえばビンクリスチンのようなビンカルカロイド、およびタキソール(taxol)、タキソテレ(taxotere)のようなタキソイド類)；トポイソメラーゼ阻害薬(たとえばエトポシド(etoposide)およびテニポシド(teniposide)のようなエピポドフィロトキシン(epipodophyllotoxin)類、アムサクリン(amsacrine)、トポテカン(topotecan))。本発明のこの観点によれば、前記に定めた式(I)のピリミジン誘導体、および癌の併用療法について前記に定めた追加の抗腫瘍性物質を含む、医薬製剤が提供される。

【0175】

さらに、前記式(I)のピリミジン誘導体またはその医薬的に許容できる塩は、療法薬としての使用のほか、細胞周期活性阻害薬の効力を実験動物、たとえばネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスにおいて、新規療法薬の探索の一部として評価するためのインビトロおよびインビボ試験系の開発および規格化に際し、薬理学的道具としても有用である。

【0176】

前記の他の医薬組成物、プロセス、方法、使用および医薬製造の態様において、本明細書に記載する本発明化合物の別態様および好ましい態様も適用できる。

本発明を以下の実施例により説明する。これらは限定ではない。実施例においては、当業者に既知の標準法およびこれらの実施例に記載したものと類似の方法を適宜使用できる。実施例においては、別途記載しない限り：

(i) 蒸発は真空中での回転蒸発により行われ、仕上げ処理は乾燥剤などの残留固体の除去後、濾過により行われた；

(ii) 操作は別途記載しない限り一般に18～25℃の周囲温度および空気

中で、または当業者が他の方法で操作しない限り不活性ガス、たとえばアルゴン雰囲気下で行われた；

(i i i) カラムクロマトグラフィー（フラッシュ法による）および中圧液体クロマトグラフィー（MPLC）は、Merck Kieselgel シリカ（Art. 9385）またはMerck Lichroprep rp-18（Art. 9303）逆相シリカ（E. Merckから入手，ドイツ国ダルムシュタット）上で行われた；結合溶離クロマトグラフィーは、Varian Mega Bond Elutカートリッジ（10G，注文コード1225-6034）（Varian Sample Preparation Productsから入手，米国カリフォルニア州）を用いて行われた；

(i v) 収率は説明のために挙げたにすぎず、必ずしも達成可能な最大ではない；

(v) 式（I）の最終生成物の構造は、一般に核（一般にプロトン）磁気共鳴（NMR）および質量分析法により確認された；プロトン核磁気共鳴化学シフト値は、ジウテリウム化DMSO- δ_6 （別途記載しない限り）中、デルタ目盛（テトラメチルシランから下方へのppm）で、磁界強度300MHzにおいて操作されるVarian Gemini 2000分光計、または磁界強度250MHzで操作されるBruker AM250分光計を用いて測定された；ピーク多重度を下記により示す：s，一重線；d，二重線；dd，二重の二重線；t，三重線；tt，三重の三重線；q，四重線；tq，三重の四重線；m，多重線；br，幅広い；質量分析（MS）は、VGプラットフォーム上でエレクトロスプレーにより行われた。

【0177】

(v i) 文中にさらに詳細を特定しない限り、分析用高速液体クロマトグラフィー（HPLC）はWaters Spherisorb ODS1の25cmカラム上、流速2ml／分の流速で、アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸（60：40：0.1 v／v）を溶離剤として用いて行われ、254nmの波長で検出を行い、データを保持時間（RT）（分）として引用する；

(v i i) 中間体は一般に完全には解析されず、純度は薄層クロマトグラフィ

ー (TLC)、HPLC、赤外 (IR)、MS または NMR 分析法で評価された ;

(v i i i) 溶液を乾燥させる場合、硫酸マグネシウムが乾燥剤であった ;

(i x) 前記および後記において、下記の略号を用いた :

DCM ジクロロメタン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

NMP N-メチルピロリジン-2-オン

THF テトラヒドロフラン

【0178】

実施例 1

5-ブロモ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロボキシ]アニリノ}-4-(インダン-5-イルアミノ)ピリミジン

4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロボキシ]アニリン塩酸塩 (方法 89, 156 mg, 0.56 mmol) の、メタノール (2 ml) 中における熱溶液を、n-ブタノール (20 ml) 中における 5-ブロモ-2-クロロ-4-(インダン-5-イルアミノ)ピリミジン (方法 15, 200 mg, 0.62 mmol) の溶液に添加した。混合物を 100℃ に 18 時間加熱し、シリカ (1 g) を添加した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を DCM 中 0~10% の 2.0 M メタノール性アンモニア溶液で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を無色固体として得た (117 mg, 42%) ;

【0179】

【化 42】

NMR: 2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); MS (MH⁺): 498.4, 500.4.

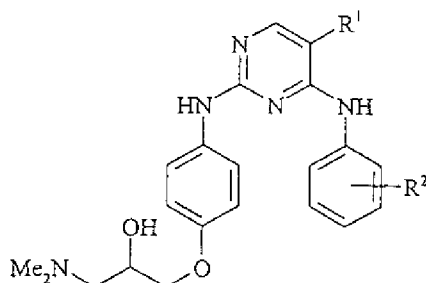
【0180】

実施例 2~41

下記の化合物を実施例 1 に記載したものと同様な方法で、4-〔2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ〕アニリン塩酸塩および適宜な 5-置換 4-アニリノ-2-クロロピリミジン (方法 7、9、11~45、62~64、または J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1974, 1970 の記載に従って得た) を用いて製造した；

【0181】

【化 43】



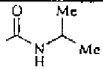
【0182】

【表 1】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|----|----------------|----------------|--|--------------------------|
| 2 | Me | H | 2.09 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H) | 394.2 |
| 3 | Br | H | 2.19 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.75 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.09 (s, 1H) | 458.3, 460.3 |
| 4 | Br | 2-Ph | 2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 7.36 (m, 10H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H) | 534.5, 536.5 |

【0183】

【表 2】

| | | | | |
|----|---|------------|--|---------------------------|
| 5 | Br | 2-F, 5-Me | 2.18 (s, 6H), 2.29 (m, 5H), 3.78 (m, 3H), 4.73 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.05 (s, 1H) | 490.4, 492.4 |
| 6 | NO ₂ | 2-F | 2.19 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.77 (br, 1H), 6.67 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.68 (m, 1H), 9.03 (s, 1H) | 443.4 |
| 7 |  | H | 1.18 (d, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.43 (s, 1H) | 465.5 |
| 8 | Br | 2-Br, 4-Me | 2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 5H), 3.78 (m, 3H), 4.75 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.06 (s, 1H) | 550.4, 552.4, 554.4 |
| 9 | Br | 2- モルホリノ | 2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.80 (m, 5H), 3.90 (m, 2H), 4.76 (br, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.20 (s, 1H) | 543.5, 545.5 |
| 10 | Br | 4-Br | 2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.10 (s, 1H) | 536.5, 538.4, 540.4 |
| 11 | Me | 3-Cl | 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.80 (s, 1H) | 428.2, 430.2 |

【0184】

【表3】

| | | | | |
|----|----|-----------------------|--|----------------------------|
| 12 | Me | 3,4-di-Cl | 2.07 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.74 (br s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H) | 461.8, 463.7 |
| 13 | Cl | H | 2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) | 414.4, 416.4 |
| 14 | Cl | 2-Cl, 5-Me | 2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 5H), 3.79 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.08 (s, 1H) | 462.4, 464.4, 466.4 |
| 15 | Cl | 2-ホルホルノ | 2.19 (s, 6H), 2.33 (m, 2H), 2.82 (s, 4H), 3.82 (m, 7H), 4.77 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.21 (s, 1H) | 499.5, 501.5 |
| 16 | Cl | 4-Br | 2.19 (s, 6H), 2.33 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H) | 492.4, 494.4, 496.4, |
| 17 | Br | 2-PhCH ₂ - | 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.7 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.0- 7.3 (m, 10H), 7.4 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.0 (s, 1H) | 548, 550 |
| 18 | Br | 2-PhO- | 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 9.2 (s, 1H) | 550, 552 |

【0185】

【表4】

| | | | | |
|----|-----------------|------------------------|--|-----------------|
| 19 | Br | 2-PhCH ₂ O- | 2.2 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.8 (m 1H), 3.9 (m, 2H), 4.8 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (m, 2H), 9.2 (s, 1H) | 564, 566 |
| 20 | NO ₂ | H | 2.1 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 9.1 (s, 1H) | 425 |
| 21 | F | H | 2.19 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.22 (s, 1H) | 398.4 |
| 22 | F | 2-Cl, 5-Me | 2.17 (s, 6H), 2.30 (m, 5H), 3.78 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 8.02 (d, 1H), 8.89 (m, 2H) | 446.4, 448.4 |
| 23 | F | 2-ホルホルノ | 2.18 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.03 (s, 1H) | 483.5 |
| 24 | F | 4-Br | 2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H) | 476.4, 478.4 |
| 25 | ホルホルノ | H | 2.8 (m, 10H), 3.2 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H) | 465.5 |
| 26 | Br | 4-PhCH ₂ O- | 2.35 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.6 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 9H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H) | 564, 566 |

【0186】

【表5】

| | | | | |
|-----------------|----|--|---|---------------------------|
| 27 | Br | 3-PhO- | 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 3H), 4.7 (s, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.3-7.6 (m, 7H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 550, 552 |
| 28 | Br | 4-PhO- | 2.5 (s, 6H), 2.8 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (m, 4H), 7.1 (t, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 550, 552 |
| 29 | Br | 3-PhCH ₂ O- | 2.1 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 10H), 8.15 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 564, 566 |
| 30 ¹ | Br | 4-PhCH ₂ - | 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.5 (t, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 548, 550 |
| 31 | Cl | 3,4-di-Cl | 2.19 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 4.76 (br, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.19 (s, 1H) | 482.4, 484.4, 486.4 |
| 32 | Cl | 2-F, 5-Me | 2.18 (s, 6H), 2.28 (m, 5H), 3.79 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) | 446.4, 448.4 |
| 33 | Cl | 3,4-(CH ₂) ₂ ** | 2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.49 (br, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.03 (s, 1H) | 454.5, 456.5 |
| 34 | Cl | 2-CN | 2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.19 (br, 1H) | 439.4, 441.4 |

【0187】

【表6】

| | | | | |
|-----------------|----------------------|--------------------------------------|--|-----------------|
| 35 | PhCH ₂ - | H | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.1-7.35 (m, 7H), 7.50 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H) | 470.5 |
| 36 | EtO- | H | 1.4 (t, 3H), 2.2 (s, 6H), 2.25 (dd, 1H), 2.4 (dd, 1H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) | 424.5 |
| 37 | Br | 4-HOCH ₂ - | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.74 (d, 1H), 5.13 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) | 488.1, 490.1 |
| 38 ² | Br | 4- ⁿ BuOCH ₂ - | 0.89 (t, 3H), 1.36 (tq, 2H), 1.54 (tt, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.13 (s, 1H) | 544.6, 546.6 |
| 39 | CH ₂ =CH- | H | 2.2 (s, 6H), 2.3 (dd, 1H), 2.4 (dd, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.75 (br d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.0 (s, 1H) | 406.5 |
| 40 | MeO | H | 2.2 (s, 6H), 2.3 (dd, 1H), 2.4 (dd, 1H), 3.8-4.0 (m, 6H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) | 410.4 |
| 41 ³ | CN | H | 2.17 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.76 (br d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (br d, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H) | 405.4 |

【0188】

- ¹ 塩酸塩として単離；
- ² 実施例37からの副生物として、より低い極性のクロマトグラフィー画分の蒸発により得た；
- ³ 4-アニリノー5-シアノー2- (メタンスルホニル) ピリミジン (方

法 6 4) から製造;

*** R^2 とそれが結合しているフェニル環とがインデン-5-イルを形成。

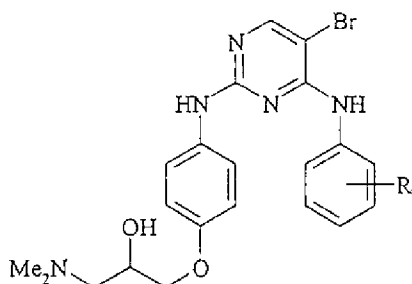
【0189】

実施例 4 2 ~ 4 3

下記の化合物を実施例 1 に記載したものと同様な方法で、4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩および適宜な 4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン (方法 4 6 ~ 4 7) を用いて製造した;

【0190】

【化 4 4】



【0191】

【表 7】

| Ex | R | MS (MH ⁺) | HPLC (RT) ¹ |
|-----------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
| 42 ¹ | 3-CF ₃ | 526, 528 | 1.75 |
| 43 | 4-CF ₃ | 526, 528 | 1.74 |

【0192】

¹ 下記により得たデータ: Hypersil, 10 cm, 塩基不活性化した逆相カラム, 5 ~ 9 6 % アセトニトリル/水の勾配を使用, 流速 1 ml / 分で 1 0 分間;

² クロマトグラフィー後に得た生成物を t-ブチルメチルエーテルで洗浄

。

【0193】

実施例 4 4

5-ブロモ-4-(3-クロロアニリノ)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (228mg, 1.0mmol)、3-クロロアニリン (140mg, 1.1mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (148mg, 1.15mmol) の、n-ブタノール (10ml) 中における溶液を、100℃に6時間加熱した。メタノール (3ml) 中における4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩 (方法89, 250mg, 0.90mmol) の溶液を添加し、溶液を100℃に20時間加熱し、次いで5mlの体積に濃縮した。この溶液をVarian Mega Bond Elutカラムに装入し、カラムをDCM中0~4%の2.0Mメタノール性アンモニア溶液で溶離した。適宜な画分を濃縮し、残留物をアセトニトリルとエーテルの混合物から再結晶して、生成物を塩酸塩として単離した (110mg, 21%) ;

【0194】

【化45】

NMR: 2.8 (s, 6H),

3.05-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.25-4.3 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H); MS (MH⁺): 492, 494, 496.

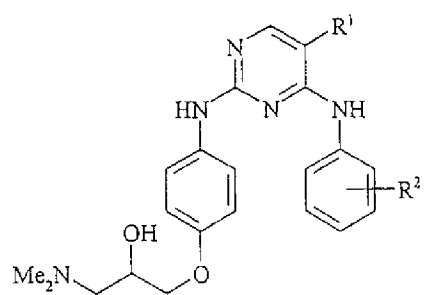
【0195】

実施例45~78

下記の化合物を実施例44に記載したものと同様な方法で、適宜な5-置換2,4-ジクロロピリミジン、適宜な置換アニリンおよび4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩 (方法89) を用いて製造した ;

【0196】

【化46】



【0197】

【表8】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|----|----------------|----------------|--|--------------------------|
| 45 | Br | 4-F | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.75 (br s, 1H) | 476, 478 |

【0198】

【表9】

| | | | | |
|-----------------|----|-----------------|---|---------------------|
| 46 | Br | 4-MeO- | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (dd, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (1H), 9.05 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 488, 490 |
| 47 | Br | 4-Cl | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (1H), 9.2 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 492, 494, 496 |
| 48 | Br | 3-Cl, 4-F | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.65 (1H), 9.2 (s, 1H), 9.7 (br s, 1H) | 510, 512, 514 |
| 49 | Br | 4-"BuO- | 0.95 (t, 3H), 1.4-1.45 (m, 2H), 1.55-1.6 (m, 2H), 2.8 (m, 6H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (br s, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (t, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 530, 532 |
| 50 ¹ | Br | 3,4-CH=N-NH- ** | 2.8 (dd, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 9.9 (br s, 1H), 10.2-10.4 (br s, 1H) | 498, 500 |
| 51 | Br | 2-F | 2.8 (s, 6H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 476, 478 |
| 52 | Br | 2-MeO- | 2.7 (s, 6H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (d, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.4-7.9 (br s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) | 488, 490 |

【 0 1 9 9 】

【表 1 0】

| | | | | |
|----|----|-----------|---|---------------------|
| 53 | Br | 3-MeO- | 2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.8-10.0 (br s, 1H) | 488, 490 |
| 54 | Br | 2-Cl | 2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.2-7.5 (m, 3H), 7.6-7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H) 9.25 (s, 1H), 9.6-9.8 (br s, 1H) | 492, 494, 496 |
| 55 | Br | 4-Cl, 2-F | 2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.7-9.9 (br s, 1H) | 510, 512, 514 |
| 56 | Br | 4-Br, 2-F | 2.8 (s, 6H), 3.05-3.2 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2 (br d, 1H), 5.8-6.0 (br s, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.15 (s, 1H) | 554, 556, 558 |
| 57 | Br | 3-F | 2.8 (s, 6H), 3.05-3.2 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 5.9- (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.7-9.8 (br s, 1H) | 476, 478 |
| 58 | Br | 2-F, 4-Me | 2.8 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2 (br s, 1H), 5.9 (br s, 1H) 6.65 (d, 2H) 7.0 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35-7.4 (m, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 490, 492 |
| 59 | Br | 2,4-di-F | 2.8 (S, 6H) 3.05-3.15 (d, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.9 (br d, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.3-7.6 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.7-9.8 (br s, 1H) | 494, 496 |

【0200】

【表11】

| | | | | |
|-----------------|----|-------------------|---|-------------|
| 60 | Br | 2,5-di-F | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.7-9.8 (br s, 1H) | 494, 496 |
| 61 | Br | 2,5-di-Me | 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.35-7.4 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 486, 488 |
| 62 ² | Br | 3,4-CH=CH-NH-## | 2.2 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 4.7 (d, 2H), 6.4 (t, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H) | 496, 498 |
| 63 ² | Br | 3,4-CH=CH-CH=N-^^ | 2.2 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.8 (br s, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.95 (q, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 9.2 (s, 1H) | 509, 511 |
| 64 | Cl | 3-F | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 432, 434 |
| 65 | Cl | 4-F | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (br s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 432, 434 |
| 66 | Cl | 2,5-di-F | 2.9 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (br s, 1H), 6.0 (br s, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.9 (br s, 1H) | 450, 452 |

【0201】

【表12】

| | | | | |
|-----------------|----|---------------------------------------|---|-----------------|
| 67 | Cl | 4-MeO- | 2.8 (s, 6H), 3.15-3.3 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 444, 446 |
| 68 | Cl | 4- ⁿ BuOCH ₂ - | 0.9 (t, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.8 (d, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 4.4 (s, 2H), 5.9 (br s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 500, 502 |
| 69 ^a | Br | 4-H ₂ NC(O)- | 2.81 (dd, 6H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.98 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 9.7-9.95 (m, 2H) | 501.1, 503.2 |
| 70 ^a | Br | 4-OH | 2.81 (dd, 6H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 10.23 (s, 1H) | 474.3, 476.3 |
| 71 | Br | 4-HOCH ₂ CH ₂ - | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.62 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H) | 502.3, 504.3 |
| 72 | Br | 3-HOCH ₂ - | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.50 (d, 2H), 4.74 (t, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.50 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H) | 488.2, 490.2 |

【0202】

【表13】

| | | | | |
|-----------------|----|-------------------------------------|---|--------------|
| 73 | Br | 2-HOCH ₂ - | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.74 (d, 1H), 5.62 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H) | 488.2, 490.2 |
| 74 ⁴ | Br | 4-H ₂ NSO ₂ - | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.75 (br s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.28 (br s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.20 (s, 1H) | 537.2, 539.2 |
| 75 | Br | 4-CH ₂ C(O)NH- | 2.04 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.4-7.55 (m, 6H), 8.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H) | 515.2, 517.2 |
| 76 ⁵ | Br | 4-NH ₂ | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 4.97 (br s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H) | 473.3, 475.3 |
| 77 ⁶ | Br | 4-(2-モルホリノ エトキシ) | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.45-2.5 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 3.55-3.6 (m, 4H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.74 (br s, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.00 (s, 1H) | 587.4, 589.4 |
| 78 ⁷ | Br | 4-[2-(イミダゾール- 1-イル) エトキシ] | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.91 (br s, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H) | 568.3, 570.3 |

【0203】

- ¹ 二塩酸塩として単離；
- ² 遊離塩基として単離；
- ³ 二塩酸塩として単離：反応混合物から分離；
- ⁴ ビススルホンアミド不純物沈殿を反応混合物から濾過により除去；
- ⁵ 実施例75から副生物として、より低い極性のクロマトグラフィー画分の蒸発により得た；
- ⁶ 出発4-[2-(4-モルホリノ)エトキシ]アニリンは、EPA40

1358の記載に従って得られた；

⁷ 出発4-[2-(1-イミダゾリル)エトキシ]アニリンは、J. Med. Chem., 1985, 28, 1427の記載に従って得られた；

*** R²とそれが結合しているフェニル環とが1H-インダゾール-5-イルを形成。

【0204】

*** R²とそれが結合しているフェニル環とがインドール-5-イルを形成。

△△ R²とそれが結合しているフェニル環とがキノリン-6-イルを形成。

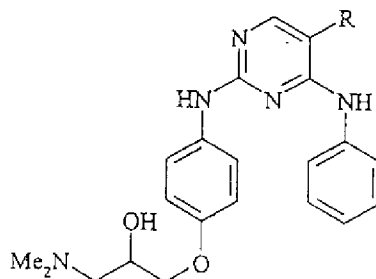
【0205】

実施例79～85

下記の化合物を実施例1に記載したものと同様な方法で、4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩(方法89)および適宜な5-置換4-アニノ-2-クロロピリジン中間体(方法66～71、73)を用いて製造した；

【0206】

【化47】



【0207】

【表14】

| Ex | R | NMR | MS (MH ⁺) |
|----|-----------|--|--------------------------|
| 79 | | 1.85-2.0 (m, 2H), 2.6-2.75 (t, 2H), 2.8-2.9 (dd, 6H), 2.95-3.0 (t, 2H), 3.15-3.35 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.6-5.0 (br s, 1H), 6.85-6.95 (d, 2H), 7.15-7.4 (m, 9H), 7.45-7.55 (d, 2H), 7.55-7.75 (br s, 2H), 8.9-9.0 (bs, 1H), 9.8-10.0 (br s, 1H) | 526 |
| 80 | | 1.0-1.2 (m, 2H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.7-1.9 (m, 3H), 2.2 (s, 6H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.8-3.95 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H), 7.6-7.8 (br s, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H) | 504 |
| 81 | trans | 2.2 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.7 (br s, 1H), 6.7-6.8 (d, 2H), 7.0-7.15 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.4-7.65 (m, 6H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 482 |
| 82 | trans | (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0-7.15 (m, 2H), 7.2-7.25 (t, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.6-7.7 (m, 4H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 500 |
| 83 | Ph | 2.1 (s, 6H), 2.2-2.5 (m, 2H), 3.7-3.95 (3, H), 4.85 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.3-7.6 (m, 10H), 7.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 9.0 (s, 1H) | 456 |
| 84 | | 2.2 (s, 6H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 3.25 (s, 2H) 3.7-3.9 (m, 3H), 4.7 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0-7.1 (t, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.25-7.4 (m, 6H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.75 (s, 1H) | 484 |
| 85 | フルー３-イル | 2.8 (m, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (s, 2H), 9.4 (s, 1H), 10.0 (br s, 1H), 10.5-10.6 (br s, 1H) | 446 |

【 0 2 0 8 】

実施例 8 6

4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩(方法 8 9, 1 2. 5 8 g, 4 4. 5 m m o l)を、沸騰メタノール(

100ml)に溶解した。この溶液を、n-ブタノール(400ml)中における4-アニリノ-2-クロロ-5-(エトキシメチル)ピリミジン(方法48; 13.01g, 49.4mmol)の溶液に100℃で添加し、混合物を100℃に20時間加熱した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をエタノール(400ml)に溶解した。この溶液を20時間加熱還流し、次いで溶媒を蒸発により除去した。残留物をDCM中10%メタノール溶液(50ml)に溶解し、シリカカラムに装入した。0.5%アンモニア水溶液を含有するDCM中の2~9%メタノール溶液でカラムを溶離した。適宜な画分を濃縮して、生成物を淡橙色泡状物として得た(17.6g, 91%);

【0209】

【化48】

¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (t, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 3.54 (q, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.07 (tt, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H); MS (MH⁺): 438.5.

【0210】

この実施例の二塩酸塩の試料も製造した。遊離塩基(165mg, 0.38mmol)を酢酸エチル/ジエチルエーテル(1:3 v/v, 5ml)に溶解した。エーテル性塩化水素(1.0M; 1.2ml, 1.2mmol)を添加した。沈殿した固体を濾過により採集し、ジエチルエーテルで洗浄して、二塩酸塩を吸湿性固体として得た(150mg);

【0211】

【化49】

¹H NMR: 1.17 (t, 3H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H).

【0212】

実施例87

4-アニリノ-5-(ヒドロキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3

－ (N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ} ピリミジン

4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ} ピリミジン二塩酸塩 (実施例 86, 50 mg, 0.11 mmol) を、水 (3 ml) に溶解し、この溶液を 3 時間加熱還流した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をジエチルエーテルで摩砕処理して、生成物を吸湿性二塩酸塩として得た (35 mg, 75%) ;

【0213】

【化50】

NMR: 2.81 (dd,

2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); MS (MH⁺): 410.3.

【0214】

実施例 88

4-アニリノ-5-[(2-ヒドロキシエトキシ) メチル]-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ} ピリミジン

4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ} ピリミジン (実施例 86, 70 mg, 0.16 mmol) を、エチレングリコール (2 ml) に溶解した。エーテル性塩化水素 (1.0 M; 0.32 ml, 0.32 mmol) を添加し、この溶液を 100℃ に 20 時間加熱した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をジエチルエーテルで摩砕処理して、生成物を二塩酸塩として得た (43 mg) ;

【0215】

【化51】

NMR (CDCl₃): 2.34 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.96 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.88 (m, 2H); MS (MH⁺): 454.3.

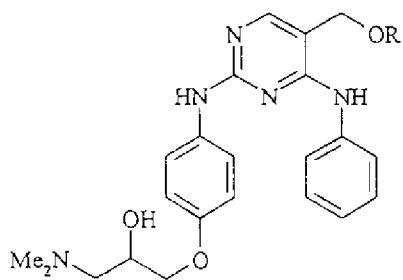
【0216】

実施例89～92

下記の化合物を実施例88に記載したものと同様な方法で、4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン(実施例86)および適宜なアルコール類を用いて製造した；

【0217】

【化52】



【0218】

【表15】

| Ex | R | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----------------|--------------------------------------|--|-----------------------|
| 89 | CH ₂ =CHCH ₂ - | 2.80 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.30 (dd, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H) | 450.4 |
| 90 ¹ | PhCH ₂ - | 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.60 (s, 4H), 6.87 (d, 2H), 7.20-7.45 (m, 10H), 7.56 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H) | 500.3 |
| 91 | シクロヘキシル | 1.1-1.35 (m, 4H), 1.4-1.75 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H) | 492.5 |
| 92 ¹ | HO(CH ₂) ₄ - | 1.46 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H) | 482.3 |

【0219】

¹ 冷却した反応混合物にジエチルエーテルを添加し、次いで混合物が均質になるまでエタノールを添加した。上澄液をデカントし、油性残留物をエーテルで摩砕処理して固体生成物を得た；

【0220】

実施例93

4-アニリノ-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) オキシメチル] -2- {4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ} ピリミジン

4-アニリノ-5-(エトキシメチル) -2- {4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ} ピリミジン (実施例86, 100mg, 0.23mmol) を、NMP (2ml) に溶解した。3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール (45mg, 0.46mmol) およびエー

テル性塩化水素（1.0M；0.46ml，0.46mmol）を添加し、この溶液を100℃に20時間加熱した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をDCM中10%メタノール溶液（3ml）に溶解し、Varian Mega Bond Elutカラムに装入した。0.5%アンモニア水溶液を含有するDCM中の0～2.5%メタノール溶液でカラムを溶離した。適宜な画分を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで摩砕処理して、生成物を白色結晶質固体として得た（49mg，44%）；

【0221】

【化53】

NMR:

2.17 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); MS (MH⁺): 491.5.

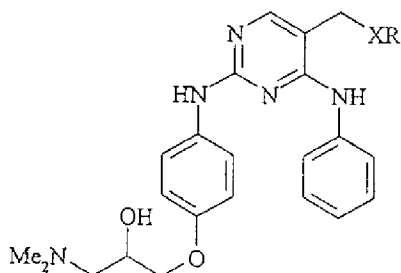
【0222】

実施例94～100

下記の化合物を実施例93に記載したものと同様な方法で、4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン（実施例86）および適宜なヘテロサイクルを用いて製造した；

【0223】

【化54】



【0224】

【表16】

| Ex | X | R | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----------------|----|-------------------|---|--------------------------|
| 94 | O | イソオキサゾール -3-イル | 2.20 (s, 6H), 2.25-2.5 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.79 (br s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) | 477.4 |
| 95 ¹ | NH | キノリン-6- イル | 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.00 (br s, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.91 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H) | 536.4 |
| 96 | NH | ベンゾチエン- 6-イル | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.80 (br s, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H) | 542.3 |
| 97 | NH | ピラゾール-3- イル | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.18 (d, 2H), 4.72 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.68 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 11.58 (d, 1H), 11.72 (s, 1H) | 475.4 |
| 98 ² | NH | イソオキサゾール -3-イル | 2.81 (dd, 2H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.32 (m, 3H), 6.20 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.51 (s, 1H) | 476.2 |
| 99 | S | チアゾール- 2-イル | 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.09 (s, 1H) | 509.2 |

【 0 2 2 5 】

【表 1 7】

| | | | | |
|-----|---|-----------------|--|-------|
| 100 | S | テトラゾール- 5-イル | 2.76 (s, 6H), 3.1-3.4 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.85 (br s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.36 (s, 1H) | 494.2 |
|-----|---|-----------------|--|-------|

【0226】

¹ 冷却した反応混合物から沈殿を濾過することにより、生成物を三塩酸塩として得た；

² 反応混合物を蒸発させ、残留物をメタノール／エーテルから2回再結晶することにより、生成物を二塩酸塩として得た。

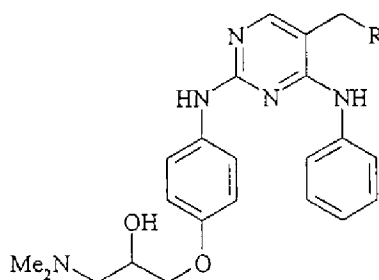
【0227】

実施例101～103

下記の化合物を実施例93に記載したものと同様な方法で、4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン(実施例86)および適宜なアミン塩酸塩を用いて製造した；

【0228】

【化55】



【0229】

【表18】

| Ex | R | NMR (CDCl ₃) | MS (MH ⁺) |
|------------------|--------------------|--|-----------------------|
| 101 ¹ | Me ₂ N- | 2.29 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.88 (s, 1H) | 437.4 |
| 102 ² | Et ₂ N- | 1.12 (t, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.59 (q, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 10.28 (s, 1H) | 465.5 |
| 103 ³ | MeNH- | 2.3-2.6 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.59 (t, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 9.92 (s, 1H) | 423.4 |

【0230】

¹ 反応を160℃で4時間、DMFを溶媒として実施した；

² 反応を160℃で3時間実施した；

³ 反応を120℃で2時間実施した；

【0231】

実施例104

4-アニリノ-5-(ホルムアミド)メチル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン(実施例86, 70mg, 0.16mmol)を、ホルムアミド(5ml)に溶解した。エーテル性塩化水素(1.0M; 0.19ml, 0.19mmol)を添加し、この混合物をToshiba Deltawave III家庭用マイクロ波オーブン(650W)によりパワーレベル2で90秒間加熱した。過剰のホルムアミドを真空蒸留により除去し、残留物をエタノールおよびジエチルエーテルで摩砕処理して、生成物を吸湿性二塩酸塩として得た(20mg, 24%)；

【0232】

【化56】

NMR: 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.21 (d, 2H), 4.76 (br d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); MS (MH⁺): 437.4.

【0233】

実施例105

4-アニリノ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}-5-ウレイドメチルピリミジン

4-アニリノ-5-(エトキシメチル)-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン(実施例86, 70mg, 0.16mmol)を、1,4-ジオキサン(2ml)に溶解した。尿素(12mg, 0.19mmol)およびエーテル性塩化水素(1.0M; 0.19ml, 0.19mmol)を添加し、この懸濁液を100℃に20時間加熱した。ジエチルエーテル(20ml)を添加し、沈殿した固体を濾過により採集した。この固体をDCM中10%メタノール溶液(3ml)に溶解し、Vari an Mega Bond Elutカラムに装入した。0.5%アンモニア水溶液を含有するDCM中の0~2.5%メタノール溶液でカラムを溶離した。適宜な画分を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで摩砕処理して、生成物を白色結晶質固体として得た(20mg, 28%) ;

【0234】

【化57】

NMR:

2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.07 (d, 2H), 4.74 (br d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); MS (MH⁺): 452.4.

【0235】

実施例106

4-アニリノ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}-5-(イミダゾール-1-イルメチル)ピリミジン

実施例105に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-

(エトキシメチル) - 2 - { 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ } ピリミジン (実施例 86) およびイミダゾールから出発して、生成物を 25% の収率で得た ;

【0236】

【化58】

NMR: 2.18

(s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.76 (br s, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.00 (s, 1H); MS (MH⁺): 460.4.

【0237】

実施例 107

4 - アニリノ - 5 - カルボキシ - 2 - { 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ } ピリミジン

4 - アニリノ - 5 - エトキシカルボニル - 2 - { 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ } ピリミジン (方法 1 ; 200 mg, 0.44 mmol) をエタノール (5 ml) および濃塩酸 (2 ml) に懸濁し、混合物を 100℃ に 24 時間加熱した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をイソプロパノールで摩砕処理して、生成物を塩酸塩として得た (50 mg, 25%) ;

【0238】

【化59】

NMR:

2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.3-7.7 (m, 8H), 8.7 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 10.55 (s, 1H); MS (MH⁺): 424.

【0239】

実施例 108

5 - アミノ - 4 - アニリノ - 2 - { 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリノ } ピリミジン

4 - アニリノ - 2 - { 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (N, N - ジメチルアミノ

）プロポキシ] アニリノ} -5-ニトロピリミジン（実施例20；400mg，0.90mmol）を、エタノール（20ml）に溶解した。窒素雰囲気下でシクロヘキサン（5ml）、次いでカーボン上10%パラジウム（100mg）を添加した。混合物を5時間加熱還流し、次いで追加分のカーボン上10%パラジウム（100mg）を添加し、18時間加熱を続けた。触媒をケイソウ土で濾過することにより除去した。得られた油をDCM中0～10%の2.0Mメタノール性アンモニア溶液で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体として得た（300mg，80%）；

【0240】

【化60】

NMR: 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.3 (s, 2H), 4.7 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H); MS (MH⁺): 395.

【0241】

実施例109

4-アニリノ-5-ベンズアミド-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

5-アミノ-4-アニリノ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン（実施例108；100mg，0.25mmol）および安息香酸（30mg，0.25mmol）を、DMF（3ml）に溶解した。4-N, N-ジメチルアミノピリジン（90mg，0.74mmol）および1-(3-N, N-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド)塩酸塩（72mg，0.38mmol）を添加し、溶液を一夜攪拌した。シリカ（1g）を添加し、揮発性物質を蒸発により除去した。残留物をDCM中0～10%の2.0Mメタノール性アンモニア溶液で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。適宜な画分を濃縮し、生成物を固体として得た（25mg，20%）；

【0242】

【化61】

NMR: 2.2 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); MS (MH⁺): 499.

【0243】

実施例110

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジンのキラル分離

ラセミ体4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[3-(N,N-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)アニリノ]ピリミジン(実施例3; 200 mg)を、Chiralcel OJカラム(Daiceel Technologies社; 250 cm×2 cm)、移動相イソヘキサン/イソプロパノール/トリエチルアミン(60:40:0.1, 流速9 ml/分)に付与した。分割された鏡像異性体を単離し、溶媒を除去した。鏡像異性体純度を、Chiralcel OJカラム(250 mm×4.6 mm)、移動相イソヘキサン/イソプロパノール/トリエチルアミン(70:30:0.1, 流速1 ml/分, 波長254 nm)により測定した。1番目に溶出した鏡像異性体(66 mg): 保持時間23.27分(分析用)、35分(調製用)。2番目に溶出した鏡像異性体(67 mg): 保持時間28.85分(分析用)、43分(調製用)。

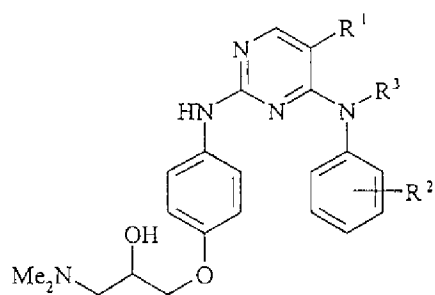
【0244】

実施例111~117

下記の化合物を実施例1に記載したものと同様な方法で、4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩(方法89)および適宜な4-アニリノ-2-クロロ-5-ハロピリミジン中間体(方法74~80)を用いて製造した;

【0245】

【化62】



【0246】

【表19】

| Ex | R ¹ | R ² | R ³ | NMR (373K) | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------|----------------|--|--|--------------------------|
| 111 | Br | H | -(CH ₂) ₃ CF ₃ | 1.81 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 3.95 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H) | 568.5, 570.1 |
| 112 | Cl | H | -(CH ₂) ₃ CF ₃ | 1.84 (m, 2H), 2.21 (m, 8H), 2.35 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H), 3.92 (m, 5H), 4.30 (bs, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H) | 524.4, 526.4 |

【0247】

【表20】

| | | | | | |
|-----|----|--------------|-------------------------------------|--|---------------------------|
| 113 | Cl | 4-Br | $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$ | 1.81 (m, 2H), 2.21 (m, 8H), 2.34 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H), 3.91 (m, 5H), 4.29 (bs, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H) | 602.4, 604.4, 606.4 |
| 114 | Cl | 4-Br | $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$ | 2.21 (s, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H), 3.90 (m, 3H), 4.30 (bs, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.86 (t, 2H), 7.10 (q, 2H), 7.50 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H) | 610.3, 612.3, 614.3 |
| 115 | Cl | 2-F, 5-Me | $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$ | 2.20 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.40 (dd, 1H), 3.85 (m, 3H), 4.29 (bs, 1H), 4.64 (d, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.26 (d, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.85 (bs, 1H) | 562.5, 564.5 |
| 116 | Cl | H | Me | (293K) 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.7 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 428, 430 |
| 117 | Br | H | Me | (293K) 2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 9.4 (s, 1H) ² | 472, 474 |

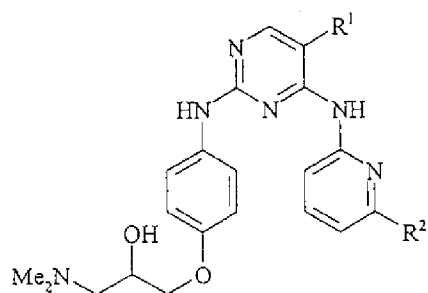
【0248】

実施例118～120

下記の化合物を実施例1に記載したものと同様な方法で、4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩(方法89)および適宜な2-クロロ-5-ハロ-4-(2-ピリジルアミノ)ピリミジン中間体(方法81～83)を用いて製造した;

【0249】

【化63】



【0250】

【表21】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------|----------------|---|-----------------------|
| 118 | Br | H | 2.1 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (t, 1H), 8.1-8.4 (m, 4H), 9.3 (s, 1H) | 459, 461 |
| 119 | Cl | Me | 2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 429, 431 |
| 120 | Cl | H | 2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 415, 417 |

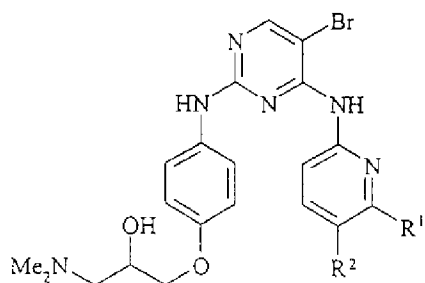
【0251】

実施例121～124

下記の化合物を実施例44に記載したものと同様な方法で、5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン、適宜な置換2-アミノピリジンおよび4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩(方法89)を用いて製造した;

【0252】

【化64】



【0253】

【表 2 2】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|------------------|----------------|----------------|--|--------------------------|
| 121 ¹ | H | Br | 2.8 (s, 6H), 3.3 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.2 (m, 3H), 8.4 (s, 1H) ² | 538, 540, 542 |
| 122 | H | Cl | (CD ₃ CO ₂ D) 2.8 (s, 6H), 3.3 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.4 (s, 1H) | 493, 495, 497 |
| 123 | H | Me | 2.3 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 473, 475 |
| 124 | Me | H | 2.35 (s, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 3H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.7 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 473, 475 |

【0254】

¹ 塩酸塩として単離；

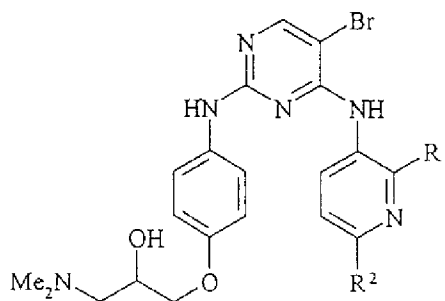
【0255】

実施例125～126

下記の化合物を実施例1に記載したものと同様な方法で、4-〔2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ〕アニリン塩酸塩(方法89)および適宜な5-ブロモ-2-クロロ-4-(3-ピリジルアミノ)ピリミジン中間体(方法85～86)を用いて製造した；

【0256】

【化65】



【0257】

【表 2 3】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|-----------------|----------------|--|-----------------------|
| 125 | NH ₂ | H | 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (s, 1H), 5.6 (s, 2H), 6.6 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.9 (d, 1H), 8.1 (d, 2H), 9.0 (s, 1H) | 474, 476 |
| 126 | H | MeO- | 2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.85 (m, 5H), 4.8 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 489, 491 |

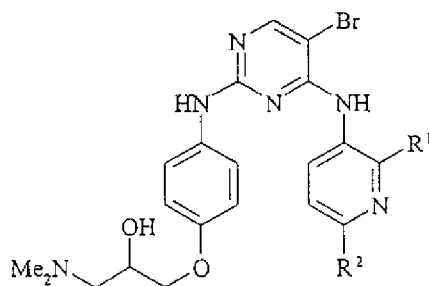
【0258】

実施例 127～132

下記の化合物を実施例 44に記載したものと同様な方法で、5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン、適宜な置換 3-アミノピリジンおよび 4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩を用いて製造した；

【0259】

【化 6 6】



【0260】

【表 2 4】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|------------------|----------------|----------------|---|--------------------------|
| 127 ¹ | H | Cl | 2.6 (s, 6H), 2.9 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.45 (m, 3), 8.1 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H) | 493, 495, 497 |
| 128 ¹ | Cl | H | 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 493, 495, 497 |
| 129 | MeO- | MeO- | 2.4 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 8H), 4.0 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 519, 521 |
| 130 | Me | Me | 2.3 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.7 (s, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.05 (s, 1H) | 487, 489 |
| 131 | H | Me | 2.3 (s, 6H), 2.35-2.5 (5H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.6 (s, 2H), 9.1 (s, 1H) | 473, 475 |
| 132 | H | Br | 2.2 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H) | 539, 541 |

【0261】

¹ 塩酸塩として単離；

【0262】

実施例133

5-ブロモ-4-(2-ブロモ-6-メチルピリド-4-イル) アミノ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ) プロポキシ] アニリン} ピリミジン

実施例44に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アミノ-2-ブロモ-6-メチルピリジンから出発して、生成物を得た；

【0263】

【化67】

NMR: 2.3 (s, 3H), 2.8 (s, 6H),
3.2 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 5.8 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s,
1H), 9.5 (s, 1H); MS (MH⁺): 551, 553, 555.

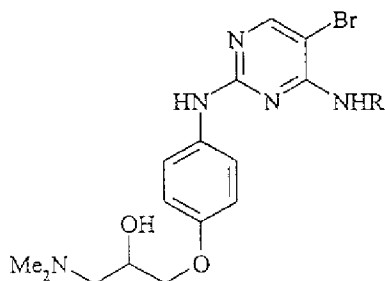
【0264】

実施例134～135

下記の化合物を実施例1に記載したものと同様な方法で、4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリン塩酸塩および適宜な4-置換5-ブロモ-2-クロロピリミジン中間体(方法87～88)を用いて製造した;

【0265】

【化68】



【0266】

【表25】

| Ex | R | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------------|--|-----------------------|
| 134 | 4-メチルチアゾール-2-イル | 2.2 (m, 9H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H) | 479, 481 |
| 135 | 5-メチルピラゾール-3-イル - | 2.1-2.5 (m, 11H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (s, 1H) | 462, 464 |

【0267】

実施例136

4-アニリノ-5-クロロ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

4-アニリノ-2, 5-ジクロロピリミジン(方法7; 241mg, 1.0m

mol) をn-ブタノール (20 ml) およびメタノール (4 ml) に溶解した。4- [2-ヒドロキシ-3- (イソプロピルアミノ) プロポキシ] アニリン (Pharmazie, 1980, 35, 278の記載に従って得た; 202 mg, 0.9 mmol) およびエーテル性塩化水素 (1.0 M; 2 ml, 2.0 mmol) を添加し、溶液を100℃に20時間加熱し、周囲温度にまで放冷し、次いで5 mlの体積に濃縮した。この溶液をVarian Mega Bond Elutカラムに装入し、カラムをDCM中0~4%の2.0 Mメタノール性アンモニア溶液で溶離した。適宜な画分を濃縮し、残留物をアセトニトリルから再結晶して、生成物を白色固体として得た (159 mg, 41%);

【0268】

【化69】

NMR: 1.0 (d, 6H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 3H), 4.9 (br s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); MS (MH⁺): 428, 430.

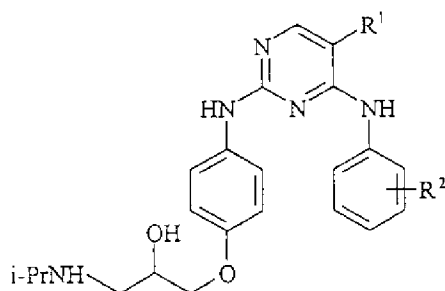
【0269】

実施例137~150

下記の化合物を実施例136に記載したものと同様な方法で、4- [2-ヒドロキシ-3- (イソプロピルアミノ) プロポキシ] アニリン (Pharmazie, 1980, 35, 278) および適宜な5-置換4-アニリノ-2-クロピリミジン中間体 (方法12~13、15、20、43、49~56) を用いて製造した;

【0270】

【化70】



【0271】

【表26】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR/HPLC | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------|---|---|--------------------------|
| 137 | Br | H | RT: 2.87 | 472, 474 |
| 138 | Br | 2,4-di-F | 1.3 (m, 6H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.9 (m, 1H) | 508, 510 |
| 139 | Br | 3,4-(CH ₂) ₃ - ** | 1.0 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 3H), 2.8 (m, 4H), 3.8 (m, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H) | 512, 514 |
| 140 | Br | 4-OMe | 1.3 (m, 6H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.9 (m, 1H) | 502, 504 |
| 141 | Me | H | 1.0 (d, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.6-2.75 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H) | 408.2 |
| 142 | Br | 2-HOCH ₂ - - | 0.96 (d, 6H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H) | 502.2, 504.2 |

【0272】

【表27】

| | | | | |
|------------------|----|-----------------------|---|-----------------|
| 143 | Br | 4-HOCH ₂ - | 0.97 (d, 6H), 1.50 (br s, 1H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) | 502.5, 504.5 |
| 144 | Br | 4-F | 0.97 (d, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.17 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.60 (dd, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H) | 490.1, 492.1 |
| 145 ¹ | CN | H | 0.97 (d, 6H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.88 (br s, 1H), 6.76 (br d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (br d, 2H), 8.04 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H) | 419.4 |
| 146 | Br | 3,4-di-F | RT: 4.07 | 508, 510 |
| 147 | Br | 3-Me | RT: 3.30 | 486, 488 |
| 148 | Cl | 4-F | 0.97 (d, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.28 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H) | 446, 448 |
| 149 | Br | 4-Br | RT: 4.68 | 551, 553 |
| 150 | Br | 3-F | RT: 3.20 | 490, 492 |

【0273】

¹ 4-アニリノ-5-シアノ-2-(メタンスルホニル)ピリミジン(方法64)から製造;

*** R²とそれが結合しているフェニル環とがインダン-5-イルを形成。

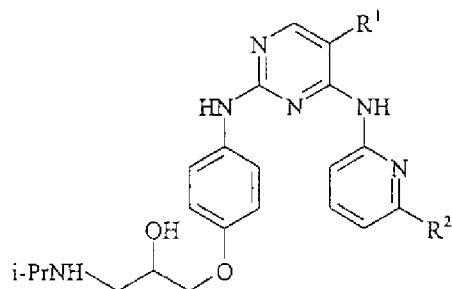
【0274】

実施例151~154

下記の化合物を実施例136に記載したものと同様な方法で、4-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]アニリン(Pharmazie, 1980, 35, 278)および適宜な2-クロロ-5-ハロ-4-(2-ピリジルアミノ)ピリミジン(方法81~84)を用いて製造した;

【0275】

【化71】



【0276】

【表28】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------|----------------|---|--------------------------|
| 151 | Br | Me | 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.95 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 2.7 (t, 1H), 8.1 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 487, 489 |
| 152 | Br | H | 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.4 (s, 1H) | 473, 475 |
| 153 | Cl | H | 0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.3 (s, 1H) | 429, 431 |
| 154 | Cl | Me | 0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 443, 445 |

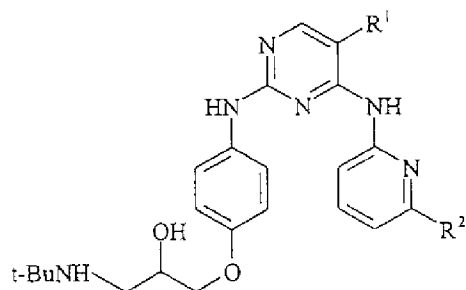
【0277】

実施例155～158

下記の化合物を実施例136に記載したものと同様な方法で、4-[3-(*t*-ブチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]アニリン塩酸塩 (Pharmazie, 1980, 35, 278の記載に従って得た) および適宜な2-クロロ-5-ハロ-4-(2-ピリジルアミノ)ピリミジン中間体を用いて製造した;

【0278】

【化 7 2】



【 0 2 7 9】

【表 2 9】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------|----------------|--|--------------------------|
| 155 | Br | H | 0.9 (s, 9H), 2.5 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.3 (s, 1H) | 487, 489 |
| 156 | Br | Me | 1.1 (s, 9H), 2.4 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.9 (m, 3H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 501, 503 |
| 157 | Cl | H | 1.0 (s, 9H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 9.3 (s, 1H) | 443, 445 |
| 158 | Cl | Me | 1.1 (s, 9H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 457, 459 |

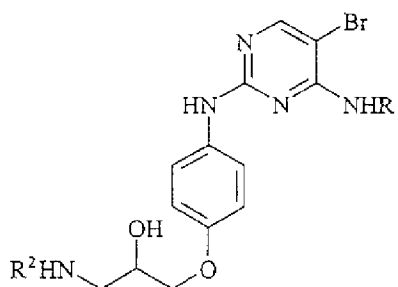
【 0 2 8 0】

実施例 1 5 9 ～ 1 6 1

下記の化合物を実施例 1 3 6 に記載したものと同様な方法で、適宜な置換アニリンおよび適宜な 4-置換 5-ブロモ-2-クロロピリミジン中間体を用いて製造した；

【 0 2 8 1】

【化 7 3】



【0282】

【表30】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|-------------------------|----------------|--|-----------------------|
| 159 | 4-メチル チアゾール- 2-イル | <i>i</i> -Pr | 0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H) | 493, 495 |
| 160 | 5-メチル ピラゾール- 3-イル | <i>i</i> -Pr | 0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (s, 1H) | 476, 478 |
| 161 | 5-メチル ピラゾール- 3-イル | <i>t</i> -Bu | 1.0 (s, 9H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (1H) | 490, 492 |

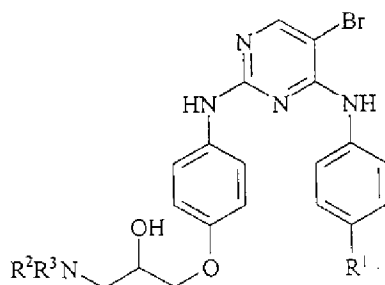
【0283】

実施例162～178

下記の化合物を実施例136に記載したものと同様な方法で、適宜な置換アニリン（方法91～101）および適宜な4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジンを用いて製造した；

【0284】

【化74】



【0285】

【表 3 1】

| Ex | R ¹ | R ² | R ³ | MS (MH ⁺) | HPLC (RT) |
|-----|----------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------|-----------|
| 162 | H | PhCH ₂ - | <i>i</i> -Pr | 562, 564 | 6.25 |
| 163 | MeO- | CH ₂ =CHCH ₂ - | Me | 514, 516 | 3.06 |
| 164 | MeO- | <i>i</i> -Bu | H | 516, 518 | 3.33 |
| 165 | MeO- | シクロペンチル | H | 529, 531 | 3.48 |
| 166 | MeO- | ピロリジノ | | 515, 517 | 3.76 |
| 167 | H | シクロペンチル | H | 499, 501 | 3.57 |
| 168 | H | <i>i</i> -Bu | H | 486, 488 | 4.10 |
| 169 | MeO- | Me | H | 474, 476 | 3.00 |
| 170 | H | ピロリジノ | | 485, 487 | 3.89 |
| 171 | H | Me | H | 444, 446 | 2.70 |
| 172 | H | H | H | 430, 432 | 2.33 |
| 173 | MeO- | H | H | 460, 462 | 3.59 |
| 174 | H | Et | H | 458, 460 | 2.99 |
| 175 | MeO- | Et | H | 488, 490 | 3.17 |
| 176 | H | モルホリノ | | 500, 502 | 2.89 |
| 177 | H | 4- アセチルピペラジン-1-イル | | 541, 543 | 2.88 |
| 178 | MeO- | 4- メチルピペラジン-1-イル | | 543, 545 | 2.18 |

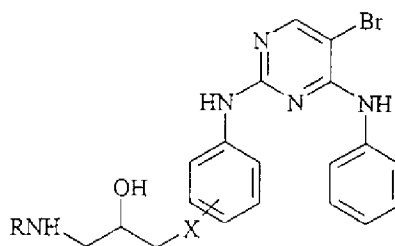
【0286】

実施例 179～180

下記の化合物を実施例 136 に記載したものと同様な方法で、適宜な置換アニリン (Pharmazie, 1980, 35, 278 の記載に従って得た) および 4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン (方法 13) を用いて製造した;

【0287】

【化 7 5】



【0288】

【表32】

| Ex | X | R | MS (MH ⁺) | HPLC (RT) |
|-----|-----|--------------|-----------------------|-----------|
| 179 | 3-O | <i>i</i> -Pr | 472, 474 | 4.19 |
| 180 | 4-O | <i>t</i> -Bu | 486, 488 | 4.38 |

【0289】

実施例181

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチル
ピペラジン-1-イル)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

炭酸カリウム (160mg, 1.1mmol)、エピプロモヒドリン (0.14ml, 1.7mmol) および4-アニリノ-5-ブロモ-2-(4-ヒドロキシアニリノ)ピリミジン (方法4; 200mg, 0.56mmol) の、DM SO (2ml) 中における混合物を、12時間撹拌した。1-メチルピペラジン (0.62ml) を滴加し、得られた溶液をさらに12時間撹拌した。シリカ (1g) を添加し、揮発性物質を蒸発により除去した。残留物をVarian Mega Bond Elutカラムに装入し、カラムを50:50イソヘキサン:DCM (20ml, 2回)、DCM (20ml, 2回)、2%2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 2回)、4%2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 2回)、6%2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 2回)、および10%2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 8回) で溶離した。適宜な画分を濃縮して、生成物を黄色のガムとして得た (87mg, 30%); MS (NH⁺): 513, 515; HPLC (RT): 1.85.

【0290】

実施例182

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{3-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチル
ピペラジン-1-イル)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

実施例181に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシアニリノ)ピリミジン (方法6) から出発して、表

題化合物を得た；

MS (NH⁺) : 513, 515 ; HPLC (RT) : 2.00.

【0291】

実施例183

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

炭酸カリウム (180mg, 1.3mmol)、4-アニリノ-5-ブロモ-2-(4-ヒドロキシアニリノ)ピリミジン (方法4; 150mg, 0.42mmol) および 3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピルクロリド二塩酸塩 (120mg, 0.48mmol) の、DMSO (2ml) 中における混合物を、100℃に12時間加熱した。シリカ (1g) を添加し、揮発性物質を蒸発により除去した。残留物を Varian Mega Bond Elut カラムに装入し、カラムを 50:50 イソヘキサン:DCM (20ml, 2回)、DCM (20ml, 2回)、2% 2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 2回)、4% 2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 2回)、6% 2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 2回)、および 10% 2M NH₃/MeOH/DCM (20ml, 8回) で溶離した。適宜な画分を濃縮して、生成物を黄色固体として得た (35mg, 17%) ;

MS (NH⁺) : 497, 499 ; HPLC (RT) : 2.74.

【0292】

実施例184

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

実施例183に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシアニリノ)ピリミジン (方法6) から出発して、表題生成物を得た；

MS (NH⁺) : 497, 499 ; HPLC (RT) : 2.85.

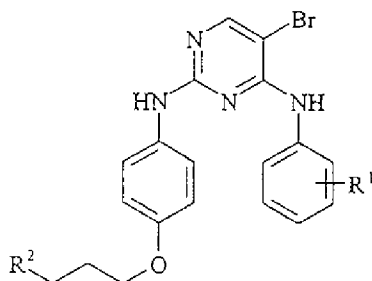
【0293】

実施例185~192

下記の化合物を実施例 136 に記載したものと同様な方法で、適宜な置換アニリン（方法 102～103、または Collect. Czech. Chem. Comm., 1990, 55, 282-95 および WO9909030 の記載に従って得た）および適宜な 4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン（方法 13）を用いて製造した；

【0294】

【化 76】



【0295】

【表 33】

| Ex | R ¹ | R ² | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------|--------------------|--|-----------------------|
| 185 | H | Et ₂ N- | 0.93 (t, 6H), 1.76 (tt, 2H), 2.43 (q, 4H), 2.50 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H) | 470.4, 472.4 |

【0296】

【表 34】

| | | | | |
|------------------|-----------------------|--------------------|---|-----------------|
| 186 | H | Me ₂ N- | 1.78 (tt, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.32 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) | 442.3, 444.3 |
| 187 | 3-Me | Me ₂ N- | HPLC (RT) 5.66 | 456, 458 |
| 188 ¹ | H | <i>i</i> -PrNH- | 1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H) | 456, 458 |
| 189 ¹ | 2-HOCH ₂ - | <i>i</i> -PrNH- | 1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H) 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H) | 486, 488 |
| 190 ¹ | 4-F | <i>i</i> -PrNH- | 1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H) | 474, 476 |
| 191 | H | イミダゾール- 1-イル | 2.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H) | 465, 467 |
| 192 | 4-F | イミダゾール- 1-イル | 2.1 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H) | 483, 485 |

【0297】

¹ 反応混合物からの濾過ならびにn-ブタノールおよびジエチルエーテルを用いる洗浄により単離；

【0298】

実施例193

4-アニリノ-5-ブロモ-2- {4- (3-モルホリノプロポキシ) アニリノ} ピリミジン

トリフェニルホスフィン (400mg, 1.5mmol) を、DCM (40ml) 中における4-アニリノ-5-ブロモ-2- (4-ヒドロキシアニリノ) ピ

リミジン（方法4；178mg，0.5mmol）の攪拌溶液に添加し、溶液を30分間攪拌した。DCM（2ml）中における4-（3-ヒドロキシプロピル）モルホリン（80mg，1.5mmol）の溶液を添加し、溶液を2分間攪拌した。アゾジカルボン酸ジエチル（0.25ml，1.5mmol）を滴加し、混合物を20時間攪拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を酢酸エチル（100ml）に溶解した。この溶液を水（50ml，2回）で洗浄し、次いで2M塩酸（30ml，2回）で抽出した。酸性抽出液を合わせて酢酸エチル（50ml，2回）で洗浄し、次いで0.88アンモニア溶液の添加により塩基性にした。この塩基性溶液を酢酸エチル（50ml，2回）で抽出し、抽出液を水（50ml，2回）および飽和塩化ナトリウム（50ml，2回）で洗浄し、乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をVarian Mega Bond Elutカラムに装入した。酢酸エチル中0～10%メタノールで分離し、適宜な画分を蒸発させて油を得た。これをメタノール性塩化水素で処理した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をメタノールとエーテルの混合物から再結晶して、生成物を二塩酸塩として得た（28mg）；

【0299】

【化77】

NMR: 2.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (d, 2H), 3.8-4.1 (m, 6H), 6.8 (d, 2H), 7.2-7.3 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.5 (br s, 1H), 10.1 (br s, 1H), 11.3 (br s, 1H); MS (MH⁺): 484, 486.

【0300】

実施例194

5-ブロモ-2-〔4-〔3-（N，N-ジメチルアミノ）プロポキシ〕アニリン〕-4-〔（6-メチルピリド-2-イル）アミノ〕ピリミジン

実施例136に記載したものと同様な方法を用い、ただし5-ブロモ-2-クロロ-4-〔（6-メチルピリド-2-イル）アミノ〕ピリミジン（実施例84）および4-〔3-（N，N-ジメチルアミノ）プロポキシ〕アニリン（WO9909030の記載に従って得た）から出発して、生成物を得た；

MS (NH⁺) : 457, 459 ; HPLC (RT) : 5.26.

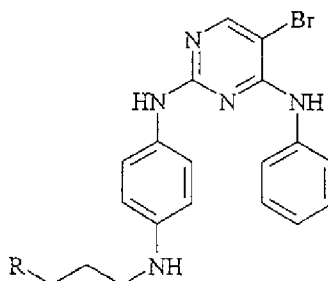
【0301】

実施例195～196

下記の化合物を実施例1に記載したものと同様な方法で、4-アニリノ-5-プロモ-2-クロロピリミジン（方法13）および適宜な4-置換アニリン（方法106～107）から出発して製造した；

【0302】

【化78】



【0303】

【表35】

| Ex | R | NMR | MS (MH ⁺) |
|-----|----------------------|--|-----------------------|
| 195 | Me ₂ N- | 2-2.1 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H) 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H) | 441, 443 |
| 196 | イミダゾール -1-イル - | 2.2 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 2H) 7.5 (m, 4H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.4 (s, 1H) | 464, 466 |

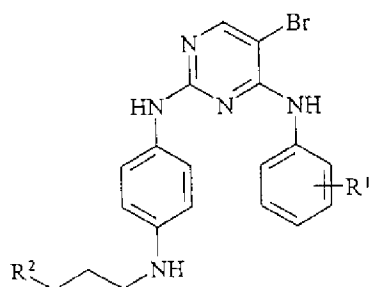
【0304】

実施例197～215

下記の化合物を実施例1に記載したものと同様な方法で、適宜な4-アニリノ-5-プロモ-2-クロロピリミジンおよび適宜な4-置換アニリン（方法106～108）から出発して製造した；

【0305】

【化79】



【0306】

【表36】

| Ex | R ¹ | R ² | MS (MH ⁺) | HPLC (RT) |
|-----|---------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| 197 | 3-Me | Me ₂ N- | 455, 457 | 4.13 |
| 198 | 3-Me | <i>i</i> -PrNH- | 469, 471 | 4.51 |
| 199 | 4-F | イミダゾール-1-イル | 482, 484 | 3.98 |
| 200 | 3-F | イミダゾール-1-イル | 482, 484 | 4.65 |
| 201 | 4-MeS | イミダゾール-1-イル | 510, 512 | 5.3 |
| 202 | 4-Br | イミダゾール-1-イル | 543, 545 | 5.63 |
| 203 | 3,4-di-F | イミダゾール-1-イル | 500, 502 | 4.94 |
| 204 | 4-F | Me ₂ N- | 459, 461 | 4.37 |
| 205 | 3-F | Me ₂ N- | 459, 461 | 4.26 |
| 206 | 4-Br | Me ₂ N- | 519, 521, 523 | 5.16 |
| 207 | 3,4-di-F | Me ₂ N- | 477, 479 | 4.60 |
| 208 | 3-F | <i>i</i> -PrNH- | 473, 475 | 4.53 |
| 209 | 4-MeS | <i>i</i> -PrNH- | 501, 503 | 5.26 |
| 210 | 3,4-di-F | <i>i</i> -PrNH- | 491, 493 | 4.66 |
| 211 | 4-F | <i>i</i> -PrNH- | 473, 475 | 4.25 |
| 212 | 4-Br | <i>i</i> -PrNH- | 533, 535, 537 | 5.60 |
| 213 | 2-HOCH ₂ | イミダゾール-1-イル | 494, 496 | 3.83 |
| 214 | 2-HOCH ₂ | <i>i</i> -PrNH- | 485, 487 | 3.61 ¹ |
| 215 | 2-HOCH ₂ | Me ₂ N- | 471, 473 | 3.74 |

【0307】

¹ 下記により得たデータ：Hypersil、10cm、塩基不活性化した逆相カラム、10～95%アセトニトリル／水の勾配を使用、流速1ml／分で10分間；

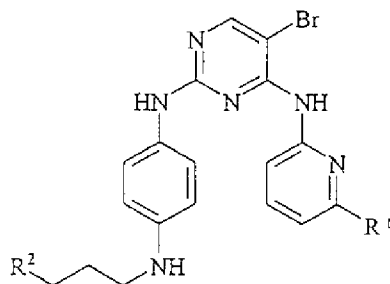
【0308】

実施例216～221

下記の化合物を実施例 1 に記載したものと同様な方法で、適宜な 5-ブロモ-2-クロロ-4-(2-ピリジルアミノ)ピリミジンおよび適宜な 4-置換アニリンから出発して製造した；

【0309】

【化80】



【0310】

【表37】

| Ex | R¹ | R² | MS (MH⁺) | HPLC (RT) |
|-----|----|-----------------|----------|-------------------|
| 216 | Me | Me₂N- | 456, 458 | 3.21 |
| 217 | Me | <i>i</i> -PrNH- | 470, 472 | 3.22 |
| 218 | Me | イミダゾール-1-イル | 479, 481 | 4.07 |
| 219 | H | イミダゾール-1-イル | 465, 467 | 3.69 |
| 220 | H | <i>i</i> -PrNH- | 456, 458 | 1.80 ¹ |
| 221 | H | Me₂N- | 442, 444 | 1.75 |

【0311】

¹ 下記により得たデータ：Hypersil、10cm、塩基不活性化した逆相カラム、10～95%アセトニトリル/水の勾配を使用、流速2ml/分で10分間；

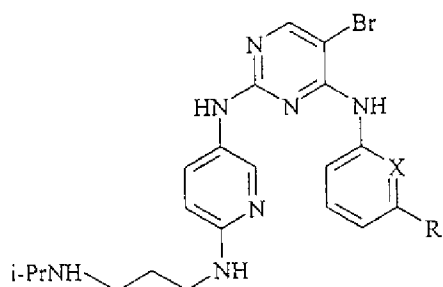
【0312】

実施例222～223

下記の化合物を実施例 1 に記載したものと同様な方法で、適宜な 4-置換 5-ブロモ-2-クロロピリミジンおよび 5-アミノ-2-[3-(イソプロピルアミノ)プロピルアミノ]ピリジン（方法109）から出発して製造した；

【0313】

【化81】



【0314】

【表38】

| Ex | X | R | MS (MH ⁺) | HPLC (RT) |
|-----|----|----|-----------------------|-----------|
| 222 | CH | H | 456, 458 | 3.06 |
| 223 | N | Me | 471, 473 | 4.06 |

【0315】

実施例224

4-アニリノ-5-ブロモ-2-〔4-〔2-ヒドロキシ-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノ)プロポキシ〕アニリノ〕ピリミジン

4-アニリノ-5-ブロモ-2-〔4-(2, 3-エポキシプロポキシ)アニリノ〕ピリミジン(方法3; 100mg, 0.24mmol)を、THF(1ml)に溶解した。N, N-ジメチルアミノヒドラジン(148mg, 2.42mmol)を添加し、混合物を100℃に1時間加熱した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をジエチルエーテル(2ml)で摩砕処理して、生成物を黄色固体として得た(83mg, 74%) ;

MS (NH⁺) : 473, 475 ; HPLC (RT) : 3.37.

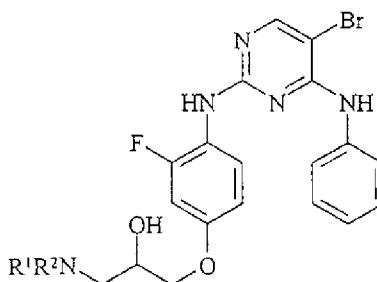
【0316】

実施例225~230

下記の化合物を実施例224に記載したものと同様な方法で、4-アニリノ-5-ブロモ-2-〔4-(2, 3-エポキシプロポキシ)-2-フルオロアニリノ〕ピリミジン(方法2)および適宜なアミンから出発して製造した ;

【0317】

【化82】



【0318】

【表39】

| Ex | R¹ | R² | MS (MH⁺) | HPLC (RT) |
|-----|-----------------|----|----------|-----------|
| 225 | <i>i</i> -Bu | H | 504, 506 | 4.17 |
| 226 | シクロペンチル | H | 516, 518 | 4.56 |
| 227 | ピロリジノ | | 503, 505 | 3.68 |
| 228 | 4-メチルピペラジン-1-イル | | 531, 533 | 2.38 |
| 229 | Me | Me | 477, 479 | 3.11 |
| 230 | Me₂N- | H | 491, 493 | 3.23 |

【0319】

実施例231

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[3-エトキシ-2-(ヒドロキシ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

実施例136に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン(方法13)および4-[3-エトキシ-2-(ヒドロキシ)プロポキシ]アニリン(J. Med. Chem., 1998, 41, 330-36の記載に従って得た)から出発して、生成物を21%の収率で得た;

【0320】

【化83】

NMR: 1.10 (t, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.99 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); MS (MH⁺): 459.3, 461.4.

【0321】

実施例232

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[2, 2-ジメチル-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルアミノ]アニリノ}ピリミジン

実施例1に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン(方法13)および4-[2, 2-ジメチル-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルアミノ]アニリン(方法110)から出発して、生成物を得た；

【0322】

【化84】

NMR: 0.9 (s,

6H), 2.15 (s, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.8 (d, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.5 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); MS (MH⁺): 469, 471.

【0323】

実施例233

4-アニリノ-5-ブロモ-2-(4-{N-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-N-メチルアミノ}アニリノ)ピリミジン

実施例1に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン(方法13)および4-{N-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-N-メチルアミノ}アニリン(方法116)から出発して、生成物を得た；

MS (NH⁺): 471, 473; HPLC (RT): 4.53.

【0324】

実施例234

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

実施例1に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン(方法13)および4-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]アニリン(方法118)から出発して、生成物を得た；

MS (NH⁺): 486, 488; HPLC (RT): 4.26.

出発物質の製造

前記実施例の出発物質は、市販されているか、または既知物質から標準法によって容易に製造される。たとえば下記の反応は、前記反応に用いた出発物質の幾つかを例示したものであって、限定ではない。

【0325】

方法1

4-アニリノ-5-エトキシカルボニル-2-{4-[2-ヒドロキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリノ}ピリミジン

実施例1に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-2-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン(方法11)から出発し、クロマトグラフィー後に得られた物質をエーテル性塩化水素で処理して、生成物を57%の収率で二塩酸塩として得た；

MS (NH⁺) : 464. 5, 466. 5.

【0326】

方法2

4-アニリノ-5-ブロモ-2-[4-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-フルオロアニリノ]ピリミジン

炭酸カリウム(1.1g, 8.01mmol)、エピプロモヒドリン(402mg, 2.94mmol)を、DMF(3ml)中における4-アニリノ-5-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ヒドロシアニリノ)ピリミジン(方法5；1.0g, 2.67mmol)の溶液に添加し、懸濁液を室温で16時間攪拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を水中で激しく攪拌した。残留する固体を濾過により採集し、真空乾燥して生成物を得た(1.1g, 98%)；

MS (NH⁺) : 431.

【0327】

方法3

4-アニリノ-5-ブロモ-2-{4-[2,3-エポキシプロポキシ]アニリノ}ピリミジン

方法2に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-アニリノ-5-ブロモ

－2－（4－ヒドロシアニリノ）ピリミジン（方法4）から出発して、生成物を49%の収率で得た；

MS (NH⁺) : 413.

【0328】

方法4

4－アニリノ－5－ブromo－2－（4－ヒドロシアニリノ）ピリミジン

4－アミノフェノール（0.73 g, 7.8 mmol）および濃塩酸（1.30 ml, 7.1 mmol）を、n－ブタノール（30 ml）中の4－アニリノ－5－ブromo－2－クロロピリミジン（方法13；3.0 g, 7.1 mmol）に添加し、混合物を100℃に12時間加熱した。冷却した際に沈殿した固体を濾別し、n－ブタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して生成物を得た（0.80 g, 32%）；

MS (NH⁺) : 357, 359.

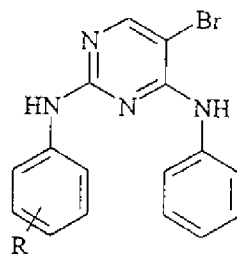
【0329】

方法5～6

下記の間体を方法4に記載したものと同様な方法で、適宜なアミノフェノールを用いて製造した；

【0330】

【化85】



【0331】

【表40】

| Method | R | MS (MH ⁺) |
|--------|-----------|-----------------------|
| 5 | 2-F, 4-OH | 375, 377 |
| 6 | 3-OH | 357, 359 |

【0332】

方法7

4-アニリノ-2, 5-ジクロロピリミジン

2, 4, 5-トリクロロピリミジン (方法8; 5.5 g, 30.0 mmol)、アニリン (2.79 g, 30.0 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.87 g, 30.0 mmol) の、n-ブタノール (75 ml) 中における溶液を、4時間加熱還流した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をDCM (100 ml) に溶解した。この溶液を水 (100 ml, 3回) および飽和ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をシリカゲル上、15%酢酸エチル/イソヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を油として得た。これは放置すると凝固した (3.94 g, 54%) ;

【0333】

【化86】

NMR: 7.2 (t, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.45 (br s, 1H); MS (MH⁺): 240, 242, 244.

【0334】

方法8

2, 4, 5-トリクロロピリミジン

5-クロロウラシル (10.0 g, 68.5 mmol) をオキシ塩化リン (60 ml) に溶解し、五塩化リン (16.0 g, 77.0 mmol) を添加した。混合物を16時間加熱還流し、放冷し、次いで水 (200 ml) に激しく攪拌しながら徐々に注入した。混合物を1.5時間攪拌し、次いで酢酸エチル (250 ml) を添加した。有機相を分離し、水相を追加の酢酸エチル (250 ml) で抽出した。抽出液を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム (200 ml) および飽

和塩化ナトリウム (200 ml) で洗浄し、次いで乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を DCM で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色液体として得た (6.37 g, 51%) ;
NMR (CDCl₃) : 8.62 (s, 1H) ; MS (NH⁺) : 182, 184, 186.

【0335】

方法9

4-アニリノ-2-クロロ-5-(N-イソプロピルカルバモイル)ピリミジン

アニリン (0.292 ml, 3.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.447 ml, 3.21 mmol) の、THF (5 ml) 中における溶液を10分間かけて、蒸留THF (8 ml) 中における2,4-ジクロロ-5-(N-イソプロピルカルバモイル)ピリミジン (方法10; 0.75 g, 3.2 mmol) の溶液に-10℃で窒素下に滴加した。この溶液を-10℃で1時間、室温で2日間攪拌した。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を酢酸エチル (20 ml) で希釈した。この溶液を水 (20 ml) および飽和塩化ナトリウム (20 ml) で洗浄し、次いで乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をDCMから再結晶して固体 (0.34 g) を得た。これを解析せずに使用した。

【0336】

方法10

2,4-ジクロロ-5-(N-イソプロピルカルバモイル)ピリミジン

イソプロピルアミン (1.28 ml, 15.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.10 ml, 15.1 mmol) の、乾燥THF (5 ml) 中における溶液を30分間かけて、蒸留THF (8 ml) 中における2,4-ジクロロ-5-カルボニルクロリド (J. Med. Chem., 1972, 15, 200の記載に従って得た; 3.18 g, 15.0 mmol) の溶液に-10℃で滴加した。この溶液を0℃で2時間攪拌し、濾過および蒸発乾固して生成物 (0.93 g) を得た。これをさらに精製せずに使用した。

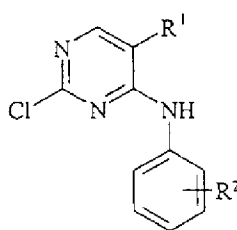
【0337】

方法11～59

下記の間体を方法7に記載したものと同様な方法で、適宜な置換アニリンおよび5-置換2,4-ジクロロピリミジン（方法7、60～61、またはJ. Org. Chem., 1955, 20, 837; J. Chem. Soc., 1960, 4590; Annalen, 1966, 692, 119; WO9204901; Eur. J. Med. Chem., 1991, 26, 557; Tet. Lett., 1993, 34, 1605の記載に従って得た）を用いて製造した；

【0338】

【化87】



【0339】

【表41】

| Method | R ¹ | R ² | MS (MH ⁺) |
|--------|---------------------|--|--|
| 11 | EtCO ₂ - | H | 278.2, 280.2 |
| 12 | Me | H | 220.2, 222.2 |
| 13 | Br | H | 284, 286, 288 |
| 14 | Br | 2-Ph | 360.1, 362.1, 364.1 |
| 15 | Br | 3,4-(CH ₂) ₃ ** | 324.1, 326.1, 328.1 |
| 16 | Br | 2-F, 5-Me | 316.1, 318.1, 320.1 |
| 17 | NO ₂ | 2-F | 269, 271 |
| 18 | Br | 2-Br, 4-Me | 376.0, 378.0, 380.0, 382.0 |
| 19 | Br | 2-モルホリノ | 367.1, 369.1, 371.2 (MH ⁺) |

【0340】

【表42】

| | | | |
|-----------------|----------------------|--|--|
| 20 | Br | 4-Br | 360.0, 362.0, 364.0, 366.0 (MH ⁺) |
| 21 | Me | 3-Cl | 254, 256, 258 |
| 22 | Cl | 2-Cl, 5-Me | 288.0, 290.1, 292.1 |
| 23 | Cl | 2- モルホリノ | 325.1, 327.2, 329.2 |
| 24 | Cl | 4-Br | 316.0, 318.0, 320.0, 322.0, (MH ⁺) |
| 25 | Br | 2-PhCH ₂ - | 374, 376 |
| 26 | Br | 2-OPh | 376, 378 |
| 27 | Br | 2-PhCH ₂ O- | 390, 392 |
| 28 | F | H | 224.1, 226.1 |
| 29 | F | 2-Cl, 5-Me | 272.2, 274.2, 276.2 |
| 30 | F | 2- モルホリノ | 309.2, 311.2 |
| 31 | F | 4-Br | 302.0, 304.0, 306.2 |
| 32 | モルホリノ | H | 291, 293 |
| 33 | Br | 4-PhCH ₂ O- | 390, 392 |
| 34 | Br | 3-PhO- | 376, 378 |
| 35 | Br | 4-PhO- | 376, 378 |
| 36 | Br | 3-PhCH ₂ O- | 390, 392 |
| 37 | Br | 4-PhCH ₂ - | 374, 376 |
| 38 | Cl | 3,4-di-Cl | 306.1, 308.0, 310.0, 312.1, (MH ⁺) |
| 39 | Cl | 2-F, 5-Me | 272.1, 274.2, 276.2 |
| 40 | Cl | 3,4-(CH ₃) ₂ ** | 280.2, 282.2, 284.2 |
| 41 | Cl | 2-CN | 265.1, 267.1, 269.1 |
| 42 | EtO- | H | 250, 252 |
| 43 | Br | 4-HOCH ₂ - | 314, 316, 318 |
| 44 | CH ₂ =CH- | H | 232, 234 |
| 45 | MeO- | H | 236, 238 |
| 46 | Br | 3-CF ₃ | 352, 354 |
| 47 | Br | 4-CF ₃ | 352, 354 |
| 48 ¹ | EtOCH ₂ - | H | |
| 49 | Br | 2,4-di-F | 318, 320 |

【 0 3 4 1 】

【表 4 3】

| | | | |
|-----------------|-----------|-----------------------|---------------|
| 50 | Br | 4-MeO | 314, 316 |
| 51 | Br | 2-HOCH ₂ - | 314, 316 |
| 52 ² | Br | 4-F | |
| 53 ³ | Br | 3,4-di-F | |
| 54 | Br | 3-Me | 298, 300, 302 |
| 55 | Cl | 4-F | 258, 260 |
| 56 ⁴ | Br | 3-F | |
| 57 ⁵ | Br | 4-MeS- | |
| 58 | PhCH(OH)- | H | 312.2, 314.2 |
| 59 | I | H | 331, 333 |

¹ NMR: 1.31 (t, 3H), 3.58 (q, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H).

² NMR: 7.22 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

³ NMR: 7.42 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

⁴ NMR: 6.97 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

⁵ NMR: 2.50 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

【0342】

** R²とそれが結合しているフェニル環とがインダン-5-イルを形成。

【0343】

方法60

2, 4-ジクロロ-5-(4-モルホリノ)ピリミジン

5-(4-モルホリノ)ウラシル (J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 1061の記載に従って得た; 750mg, 3.8mmol) およびN,N-ジメチルアニリン (0.6ml, 4.7mmol) を、オキシ塩化リン (20ml) に添加した。混合物を4時間加熱還流し、次いで蒸発により濃縮した。水 (40ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (30ml, 2回) で抽出した。抽出液を2M塩酸 (20ml) および水 (20ml) で洗浄し、次いで乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をイソヘキサン中33%酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色液体として得た (380mg, 40%);

NMR: 3.1 (t, 4H), 3.7 (t, 4H), 8.5 (s, 1H).

【0344】

方法 6 1

2, 4-ジクロロ-5-エトキシピリミジン

方法 8 に記載したものと同様な方法を用い、ただし 5-エトキシウラシル (J. Chem. Soc., 1960, 4590 に 5-メトキシウラシルの製造について記載したものと同様な方法で得た) から出発して、生成物を 25% の収率で得た;

NMR (CDCl₃) : 1.45 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 8.1 (s, 1H).

【0345】

方法 6 2

2-クロロ-4-(3, 4-ジクロロアニリノ)-5-メチルピリミジン

3, 4-ジクロロアニリン (639 mg, 3.94 mmol) および濃塩酸 (約 12M; 0.2 ml, 約 2.4 mmol) を順に、n-ブタノール (20 ml) 中における 5-メチル-2, 4-ジクロロピリミジン (643 mg, 3.94 mmol) の溶液に添加した。混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した後、ゼラチン状沈殿が溶液から析出した。溶液が得られるまで DCM を添加し、シリカ (2.5 g) を添加した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を、酢酸エチルでプレコンディショニングした Varian Mega Bond Elut カラムに装入した。0.5% アンモニア水を含む酢酸エチル中の 0~10% メタノール溶液でカラムを溶離した。適宜な画分を濃縮し、残留物を n-ブタノール (20 ml) で摩砕処理した。濾液をシリカ (2.5 g) 上で蒸発させ、イソヘキサンでプレコンディショニングした Varian Mega Bond Elut カラムに装入した。イソヘキサン中 0~50% 酢酸エチルでカラムを溶離した。適宜な画分を濃縮して、生成物を白色固体として得た (340 mg, 26%) ;

【0346】

【化 88】

NMR: 2.17 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); MS (MH⁺): 288.1, 290.1, 292.1.

【0347】

方法63

4-アニリノ-5-ベンジル-2-クロロピリミジン

トリエチルシラン (0.14 ml, 1.10 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) 中における4-アニリノ-2-クロロ-5-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]ピリミジン (方法58; 170 mg, 0.55 mmol) の溶液に添加し、混合物を64時間攪拌した。水 (20 ml) を添加し、混合物を炭酸ナトリウム粉末で中和し、DCM (20 ml, 3回) で抽出した。抽出液を合わせて水 (30 ml) で洗浄し、乾燥させ、5 ml の体積に濃縮し、Vari an Mega Bond Elutカラムに装入した。DCMで溶離し、適宜な画分を濃縮して、生成物を黄色結晶質固体として得た (42 mg, 26%) ;

【0348】

【化89】

NMR

(CDCl₃): 3.93 (s, 2H), 6.45 (br s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 9H), 8.09 (s, 1H); MS (MH⁺): 296.2, 298.2.

【0349】

方法64

4-アニリノ-5-シアノ-2-(メタンスルホニル)ピリミジン

3-クロロ安息香酸 (57~86%; 2.67 g, 8.8~13.3 mmol) を少量ずつ、クロロホルム (100 ml) 中における4-アニリノ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン (方法65; 1.0 g, 4.13 mmol) の溶液に添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (100 ml)、水 (100 ml) および飽和塩化ナトリウム (100 ml) で洗浄し、乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をDCM (10 ml) に溶解した。この溶液を、イソヘキサン中20%酢酸エチルで予め平衡化したシリカカラムに装入した。イソヘキサン中20~50%酢酸エチルで溶離し、適宜な画分を濃縮して、生成物を黄色固体として得た (680 mg, 61%) ;

【0350】

【化90】

NMR (CDCl₃): 3.26 (s, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H); MS (MH⁺): 274.9.

【0351】

方法65

4-アニリノ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン

方法7に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン (J. Het. Chem., 1971, 8, 445の記載に従って得た) から出発し、反応を85℃で実施して、生成物を93%の収率で得た;

【0352】

【化91】

NMR (CDCl₃): 2.51

(s, 3H), 7.15 (br s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.38 (s, 1H).

【0353】

方法66

4-アニリノ-2-クロロ-5-(4-フェニル-1-ブチニル)ピリミジン

4-アニリノ-2-クロロ-5-ヨードピリミジン (方法59; 662mg, 2.0mmol)、4-フェニル-1-ブチン (260mg, 2.0mmol) およびトリエチルアミン (0.56ml, 4.0mmol) の、THF (20ml) 中における溶液を、窒素でパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (25mg) およびヨウ化銅(I) (12.5mg) を添加し、混合物を20時間攪拌した。不溶性物質を濾過により除去し、ジエチルエーテル (50ml) で洗浄した。濾液と洗液を合わせて濃縮し、残留物をイソヘキサン中25%酢酸エチルで溶離するBond Elutクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た (0.5g);

【0354】

【化92】

NMR (CDCl₃): 2.85

(m, 2H), 2.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.45 (dd, 2H), 8.2 (s, 1H); MS (MH⁺): 334, 336.

【0355】

方法67

4-アニリノ-2-クロロ-5-(3-シクロペンチル-1-プロピニル)ピリミジン

方法66に記載したものと同様な方法を用い、ただし3-シクロペンチル-1-プロピニルから出発して、生成物を72%の収率で得た；

【0356】

【化93】

NMR (CDCl₃): 1.3-1.4 (m, 2H),

1.6-1.8 (m, 4H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.5-7.5 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 8.2 (s, 1H); MS (MH⁺): 312, 314.

【0357】

方法68

trans-4-アニリノ-2-クロロ-5-(2-フェニルエテニル)ピリミジン

4-アニリノ-2-クロロ-5-ヨードピリミジン (方法59 ; 331mg, 1mmol)、スチレン (130mg, 1.2mmol)、トリエチルアミン (0.5ml) および酢酸パラジウム (20mg) の、アセトニトリル (10ml) 中における溶液を、80℃に2時間加熱した。この溶液を水 (100ml) に注入し、混合物を酢酸エチル (50ml, 2回) で抽出した。抽出液を水 (50ml, 2回) および飽和塩化ナトリウム (50ml) で洗浄し、乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をイソヘキサン中10%酢酸エチルで溶離するBond Elutクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た (40mg) ；

【0358】

【化94】

NMR (CDCl₃): 6.8 (d, 1H),
7.0 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.2 (s, 1H); MS (MH⁺):
308, 310.

【0359】

方法69

trans-4-アニリノ-2-クロロ-5-[2-(4-フルオロフェニル)
エテニル]ピリミジン

方法68に記載したものと同様な方法を用い、ただし4-フルオロスチレンから出発して、生成物を10%の収率で得た；

【0360】

方法70

4-アニリノ-2-クロロ-5-フェニルピリミジン

フェニルボロン酸 (240mg, 2mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (30mg) を、トルエン (10ml) およびエタノール (2.5ml) 中における4-アニリノ-2-クロロ-5-ヨードピリミジン (方法59; 331mg, 1mmol) の溶液に添加した。2M炭酸ナトリウム水溶液 (10ml) を添加し、混合物を3時間、攪拌および加熱還流した。追加分のフェニルボロン酸 (240mg, 2mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (30mg) を添加し、混合物を20時間、攪拌および加熱還流した。混合物を水 (100ml) に注入し、酢酸エチル (50ml, 2回) で抽出した。抽出液を合わせて水 (50ml, 2回) および飽和塩化ナトリウム (50ml) で洗浄し、乾燥させた。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をイソヘキサン中10~25%酢酸エチルで溶離するBond Elutクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た (140mg) ；

【0361】

【化95】

NMR (CDCl₃): 6.85 (s, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.4 (m, 2H),
7.5-7.6 (m, 6H), 8.05 (s, 1H); MS (MH⁺): 282, 284.

【0362】

方法71

4-アニリノ-2-クロロ-5-(2-フェニルエチル)ピリミジン

4-アニリノ-2-クロロ-5-(2-フェニルエチル)ピリミジン (方法72; 400mg) を酢酸エチル (100ml) に溶解し、溶液を窒素でパージした。カーボン上5%ロジウム (50mg) を添加し、混合物を標準的な温度および圧力 (STP) で20時間水素化した。追加分のカーボン上5%ロジウム触媒 (50mg) を添加し、溶液をSTPでさらに3時間水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残留物をイソヘキサン中0~10%酢酸エチルで溶離するBond Elutクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た (70mg) ;

【0363】

【化96】

NMR (CDCl₃): 2.8 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.15-7.4 (m, 9H), 7.95 (s, 1H); MS⁺(MH⁺): 310, 312.

【0364】

方法72

4-アニリノ-2-クロロ-5-(2-フェニルエチル)ピリミジン

方法67に記載したものと同様な方法を用い、ただしフェニルアセチレンから出発して、生成物を57%の収率で得た ;

【0365】

【化97】

NMR (CDCl₃): 7.2 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 5H), 7.5 (br s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 8.4 (s, 1H); MS (MH⁺): 306, 308.

【0366】

方法73

4-アニリノ-2-クロロ-5-フル-3-イルピリミジン

4-アニリノ-2-クロロ-5-ヨードピリミジン (方法59; 331mg, 1mmol) 、3-フリルボロン酸 (224mg, 2mmol) 、フッ化セシウ

ム (400 mg, 2 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (30 mg) の、THF (10 ml) 中における溶液を、窒素雰囲気下で20時間加熱還流した。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残留物をイソヘキサン中25%酢酸エチルで溶離するBond Elutクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た (140 mg) ;

【0367】

【化98】

NMR (CDCl₃): 6.6

(d, 1H), 7.0 (br s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.1 (s, 1H); MS (MH⁺): 272, 274.

【0368】

方法74

4- [4-ブromo-N- (4, 4, 4-トリフルオロブチル) アニリノ] -2, 5-ジクロロピリミジン

4- (4-ブromoアニリノ) -2, 5-ジクロロピリミジン (方法24; 315 mg, 1.0 mmol)、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブromobutan (228 mg, 1.20 mmol) および炭酸カリウム (165 mg, 1.20 mmol) の、DMF (3 ml) 中における混合物を、室温で12時間攪拌した。シリカ (2.5 g) を添加し、揮発性物質を蒸発により除去した。残留物をイソヘキサン中0~40%酢酸エチルで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た (187 mg) ;

【0369】

【化99】

NMR: (373K); 1.84 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.58 (d, 2H),

8.23 (s, 1H); MS (MH⁺): 428.2, 430.2, 432.2.

【0370】

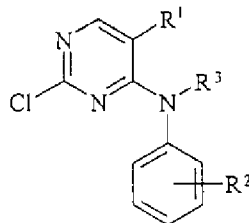
方法75~78

下記の間体を方法74に記載したものと同様な方法で、適宜な4-アニリノ

ー2ークロロー5ーハロピリミジン（方法7、13、15、24）および適宜なハロゲン化アルキルを用いて製造した；

【0371】

【化100】



【0372】

【表44】

| Method | R¹ | R² | R³ | MS (MH⁺) |
|--------|----|-----------|-------------|----------------------------|
| 75 | Br | H | -(CH₂)₃CF₃ | 394.1, 396.1, 398.1 |
| 76 | Cl | H | -(CH₂)₃CF₃ | 350.2, 352.2 |
| 77 | Cl | 4-Br | -CH₂CH=CHBr | 436.1, 438.1, 440.1, 442.1 |
| 78 | Cl | 2-F, 5-Me | -CH₂CH=CHPh | 388.3, 390.3 |

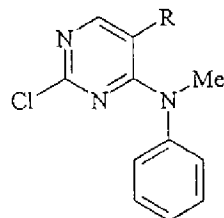
【0373】

方法79～80

下記の間体を方法7に記載したものと同様な方法で、適宜な2，4ージクロー5ーハロピリミジンおよびNーメチルアニリンを用いて製造した；

【0374】

【化101】



【0375】

【表45】

| Method | R | MS (MH ⁺) |
|--------|----|-----------------------|
| 79 | Cl | 252, 254 |
| 80 | Br | 298, 300 |

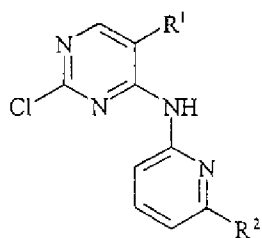
【0376】

方法81～84

下記の間体を方法7に記載したものと同様な方法で、適宜な2-アミノピリミジンおよび2, 4-ジクロロ-5-ハロピリミジンを用いて製造した；

【0377】

【化102】



【0378】

【表46】

| Method | R¹ | R² | MS (MH ⁺) |
|--------|----|----|-----------------------|
| 81 | Br | H | 285, 287 |
| 82 | Cl | Me | 254, 256 |
| 83 | Cl | H | 240, 242 |
| 84 | Br | Me | 299, 301 |

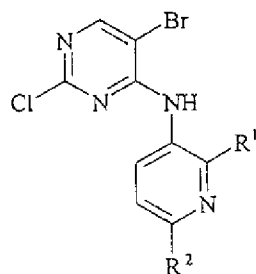
【0379】

方法85～86

下記の間体を方法7に記載したものと同様な方法で、適宜な3-アミノピリミジンおよび5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジンを用いて製造した；

【0380】

【化103】



【0381】

【表47】

| Method | R¹ | R² | MS (MH⁺) |
|--------|-----|------|----------|
| 85 | NH₂ | H | 300, 302 |
| 86 | H | MeO- | |

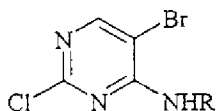
【0382】

方法87～88

下記の間体を方法7に記載したものと同様な方法で、適宜なアミノヘテロサイクルおよび5-プロモ-2, 4-ジクロロピリミジンを用いて製造した；

【0383】

【化104】



【0384】

【表48】

| Method | R | MS |
|--------|-----------------|----------------|
| 87 | 4-メチルチアゾール-2-イル | 303, 305 (MH⁺) |
| 88 | 5-メチルピラゾール-3-イル | 288, 290 (MH⁺) |

【0385】

方法89

4-[2-ヒドロキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリ

ン塩酸塩

4- [2-ヒドロキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] ニトロベンゼン (方法90, 3.75 g) の、エタノール (40 ml) 中における溶液を、カーボン上10%パラジウム (0.4 g) により一夜接触水素化した。触媒をケイソウ土で濾過することにより除去し、濾液を濃縮した。少量のイソプロパノールを含有するジエチルエーテルに残留物を溶解し、エーテル性塩化水素 (1 M, 16 ml) を添加した。ジエチルエーテルを蒸発により除去し、固体残留物をイソプロパノールに懸濁した。混合物を蒸気浴で数分間加熱し、次いで放冷した。不溶性固体を濾過により採集し、イソプロパノールおよびエーテルで洗浄し、乾燥させて、生成物を得た (3.04 g, 72.4%) ;

【0386】

【化105】

NMR: 2.80 (s, 6H), 3.15 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.88 (m, 4H); MS (MH⁺): 211; C₁₁H₁₃N₂O₂·1.6 HCl 理論値: C; 49.2, H; 7.4, N; 10.4, Cl; 21.7%; 実測値: C; 49.2, H; 7.2, N; 10.1; Cl; 19.1%.

【0387】

方法90

4- [2-ヒドロキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ) プロポキシ] ニトロベンゼン

4- (2, 3-エポキシプロポキシ) ニトロベンゼン (Synthetic Communications, 1994, 24, 833の記載に従って得た; 4.3 g) をメタノール (30 ml) およびDMF (10 ml) に溶解した。メタノール中のジメチルアミン溶液 (2 M, 17 ml) を添加し、混合物を一夜攪拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) の間で分配した。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム (100 ml, 2回) で洗浄し、乾燥させた。濃縮により生成物が油として得られ、これは高真空下で徐々に結晶化した (4.79 g, 89.9%) ;

【0388】

【化106】

NMR (CDCl₃): 2.33 (s, 6H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 4.00 (m, 3 H), 7.00 (d, 2H),
8.20 (d, 2H); MS (MH⁺): 241.

【0389】

方法91

4-〔2-ヒドロキシ-3-〔(4-メチル-1-ピペラジノ)プロポキシ]

アニリン

N-メチルピペラジン (8.50 ml, 51.2 mmol) を、THF (1 ml) 中における 4-(2,3-エポキシプロポキシ)ニトロベンゼン (Synthetic Communications の記載に従って得た; 1.00 g, 5.12 mmol) の溶液に添加した。この溶液を3時間加熱還流し、次いで回転蒸発器により高真空下に 50℃で1時間濃縮した。残留物をメタノール (5 ml) に溶解し、カーボン上10%パラジウム (0.50 g) およびギ酸アンモニウム (3.23 mg, 51.2 mmol) を添加した。反応混合物を3時間加熱還流し、次いでケイソウ土で濾過した。濾液を減圧濃縮して、生成物を暗褐色の油として得た (1.35 g, 100%)。これをさらに精製せずに使用した;
MS (NH⁺): 266.5.

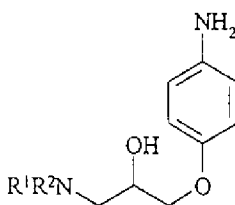
【0390】

方法92~101

下記の間体を方法91に記載したものと同様な方法で、適宜なアミンを用いて製造した;

【0391】

【化107】



【0392】

【表49】

| Method | R ¹ | R ² | MS (MH ⁺) |
|-----------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------|
| 92 ¹ | PhCH ₂ - | i-Pr | 315.4 |
| 93 ¹ | CH ₂ =CHCH ₂ - | Me | 236.9 |
| 94 | i-Bu | H | 238.9 |
| 95 | シクロベンチル | H | 250.9 |
| 96 | ピロリジノ | | 236.9 |
| 97 ¹ | Me | H | 196.9 |
| 98 ² | H | H | 182.9 |
| 99 ² | Et | H | 210.9 |
| 100 | モルホリノ | | 252.9 |
| 101 | 4-アセチルピペラジン-1-イル | | 296.9 |

【0393】

¹ 中間体である置換ニトロベンゼンを異なる方法で還元した。残留物をエタノール (2.5 ml) および水 (2.5 ml) に溶解し、80℃に加温した。亜ニチオン酸ナトリウム (2.67 g, 15.4 mmol) を20分間かけて添加した。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残留物を10%炭酸水素ナトリウム (10 ml) に懸濁し、混合物をDCM (20 ml) で抽出した。抽出液を水 (10 ml) で洗浄し、減圧濃縮して、生成物を橙色の油として得た。これをさらに精製せずに使用した；

² 対応するN-ベンジル置換前駆物質から製造した。完全に脱ベンジル化するために、反応には追加分のカーボン上パラジウム (0.50 g) およびギ酸アンモニウム (3.23 g, mmol) が必要であった；

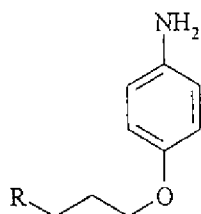
【0394】

方法102～103

下記の間接体を方法89に記載したものと同様な方法で、適宜なニトロベンゼン (方法104～105) を用いて製造した；

【0395】

【化108】



【0396】

【表50】

| Method | R | MS (MH ⁺) |
|--------|----------------|-----------------------|
| 102 | <i>i</i> -PrNH | 209 |
| 103 | イミダゾール-1-イル | 218 |

【0397】

方法104

4- (3-イソプロピルアミノプロポキシ) ニトロベンゼン

炭酸カリウム (1.0 g, 5.0 mmol) を、DMF (30 ml) 中における 4- (3-ブロモプロポキシ) ニトロベンゼン (Synthesis, 1990, 1069 の記載に従って得た; 1.0 g, 3.9 mmol) の溶液に添加した。イソプロピルアミン (0.4 ml, 4.6 mmol) を添加し、混合物を 60℃ に 2 時間加熱した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を酢酸エチル (200 ml) に溶解した。溶液を水 (25 ml, 3 回) および飽和塩化ナトリウム (25 ml) で洗浄し、次いで乾燥させた。溶媒を蒸発により除去し、残留物をイソプロパノール (10 ml) に溶解した。エーテル性塩化水素 (2M; 2 ml) を添加し、沈殿した固体を採集して、生成物を塩酸塩として得た (0.60 g, 65%) ;

MS (NH⁺) : 239.

【0398】

方法105

4- [3- (イミダゾール-1-イル) プロポキシ] ニトロベンゼン

イミダゾール (0.8 g, 11.6 mmol) および 4- (3-ブロモプロポキシ) ニトロベンゼン (1.5 g, 5.8 mmol) の、1, 4-ジオキサン (

75 ml) 中における混合物を、100℃に12時間加熱した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物を酢酸エチル(150 ml)に溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム(50 ml, 3回)、水(50 ml, 3回)および飽和塩化ナトリウム(50 ml)で洗浄し、次いで乾燥させた。溶媒を蒸発により除去し、残留物をDCM中0~5%メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色の油として得た(0.51 g, 22%) ;

MS (NH⁺) : 248.

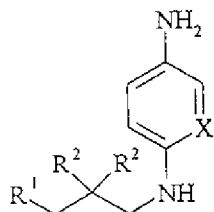
【0399】

方法106~110

下記の間体を方法89に記載したものと同様な方法で、適宜なニトロベンゼン(方法111~115)を用いて製造した ;

【0400】

【化109】



【0401】

【表51】

| Method | X | R ¹ | R ² | MS (MH ⁺) |
|--------|----|-------------------|----------------|-----------------------|
| 106 | CH | Me ₂ N | H | 194 |
| 107 | CH | イミダゾール-1-イル | H | 217 |
| 108 | CH | <i>i</i> -PrNH | H | 208 |
| 109 | N | <i>i</i> -PrNH | H | 209 |
| 110 | CH | Me ₂ N | Me | 222 |

【0402】

方法111

4-[3-(N, N-ジメチルアミノ) プロピルアミノ] ニトロベンゼン

N, N-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン(4.90 ml, 39 mmol)

）および炭酸カリウム（6.37 g, 46 mmol）を、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（5.0 g, 35 mmol）に添加し、混合物を70℃に3時間加熱した。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチル（100 ml）に溶解し、溶液を水（100 ml, 3回）および飽和塩化ナトリウム（100 ml）で洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発により除去して、生成物を黄色の油として得た（8.57 g）；

MS (NH⁺) : 248.

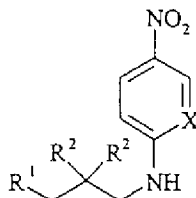
【0403】

方法112～115

下記の間体を方法111に記載したものと同様な方法で、適宜なアミンおよび1-フルオロ-4-ニトロベンゼンまたは2-クロロ-5-ニトロピリジンをを用いて製造した；

【0404】

【化110】



【0405】

【表52】

| Method | X | R ¹ | R ² | MS (MH ⁺) |
|--------|----|-------------------|----------------|-----------------------|
| 112 | CH | イミダゾール-1-イル | H | 246 |
| 113 | CH | i-PrNH | H | 238 |
| 114 | N | i-PrNH | H | 239 |
| 115 | CH | Me ₂ N | Me | 252 |

【0406】

方法116

4- {N- [2-ヒドロキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] -
N-メチルアミノ} アニリン

方法 89 に記載したものと同様な方法を用い、ただし 4- {N- [2-ヒドロキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] -N-メチルアミノ} ニトロベンゼン (方法 117) から出発して、生成物を得た。

MS (NH⁺) : 224.

【0407】

方法 117

4- {N- [2-ヒドロキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] -N-メチルアミノ} ニトロベンゼン

水素化ナトリウム (油中 60% 分散液; 290 mg, 7.2 mmol) を、30 分かけて少量ずつ、DMF (30 ml) 中における 4-ニトロ-N-メチルアニリン (1.0 g, 6.6 mmol) の溶液に 0℃ で添加した。エピプロモヒドリン (0.62 ml, 7.2 mmol) をこの溶液に 0℃ で滴加し、混合物を一夜放置した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をメタノール中のジメチルアミン溶液 (5.6 M, 132 ml) に溶解した。この溶液を 12 時間放置し、次いで濃縮した。残留物を DCM (200 ml) に溶解し、溶液を水 (20 ml, 3 回) および飽和塩化ナトリウム (20 ml) で洗浄し、乾燥させた。蒸発により、生成物を橙色固体として得た (1.44 g, 86%) ;

MS (NH⁺) : 254.

【0408】

方法 118

4- [2-ヒドロキシ-2-メチル-3- (イソプロピルアミノ) プロポキシ] アニリン

方法 89 に記載したものと同様な方法を用い、ただし 4- [2-ヒドロキシ-2-メチル-3- (イソプロピルアミノ) プロポキシ] ニトロベンゼン (方法 119) から出発して、生成物を 52% の収率で得た ;

MS (NH⁺) : 239.

【0409】

方法 119

4- [2-ヒドロキシ-2-メチル-3- (イソプロピルアミノ) プロポキシ]

1 ニトロベンゼン

4-ニトロフェノール (1.0 g, 7.1 mmol)、炭酸カリウム (1.30 g, 9.4 mmol) および2-クロロメチル-2-メチルオキシラン (0.84 g, 7.9 mmol) の、DMF (50 ml) 中における混合物を12時間攪拌し、次いで80℃に12時間加熱した。不溶性物質を濾過により除去し、DMF (10 ml) で洗浄した。濾液と洗液を合わせて濃縮し、残留物をメタノール (20 ml) に溶解した。イソプロピルアミン (6.13 ml, 71 mmol) を添加し、混合物を12時間攪拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をDCM中0~5%メタノールで溶離するBond Elutクロマトグラフィにより精製して、生成物を黄色固体として得た (0.5 g, 26%) ; MS (NH⁺) : 269.

【0410】

実施例235

ヒトにおいて治療または予防のために使用するための、式(I)のピリミジン誘導体、またはその医薬的に許容できる塩もしくはインビボ加水分解性エステル(以下、化合物X)を含有する医薬剤形を以下に示す:

| | |
|-------------------------|--------|
| (a) : 錠剤 I | mg/錠 |
| 化合物X | 100 |
| 乳糖、欧州薬局方 | 182.75 |
| クロスカルメロースナトリウム | 12.0 |
| (Croscarmellose sodium) | |
| トウモロコシデンプンペースト | 2.25 |
| (5%w/vペースト) | |
| ステアリン酸マグネシウム | 3.0 |
| (b) : 錠剤 II | mg/錠 |
| 化合物X | 50 |
| 乳糖、欧州薬局方 | 223.75 |
| クロスカルメロースナトリウム | 6.0 |
| トウモロコシデンプン | 15.0 |

| | |
|--------------------------------|-----------------------|
| ポリビニルピロリドン (5%w/vペースト) | 2. 2 5 |
| ステアリン酸マグネシウム (c) : 錠剤 I I I | 3. 0 mg / 錠 |
| 化合物 X | 1. 0 |
| 乳糖、欧州薬局方 | 9 3. 2 5 |
| クロスカルメロースナトリウム | 4. 0 |
| トウモロコシデンプン (5%w/vペースト) | 0. 7 5 |
| ステアリン酸マグネシウム (d) : カプセル剤 | 1. 0 mg / カプセル |
| 化合物 X | 1 0 |
| 乳糖、欧州薬局方 | 4 8 8. 5 |
| ステアリン酸マグネシウム (e) : 注射剤 I | 1. 5 (5 0 mg / ml) |
| 化合物 X | 5. 0 % w / v |
| 1 M水酸化ナトリウム溶液 | 1 5. 0 % v / v |
| 0. 1 M塩酸 | (p H 7. 6に調整) |
| ポリエチレングリコール 4 0 0 | 4. 5 % w / v |
| 注射用水 | 1 0 0 %になる量 |
| (f) : 注射剤 I I | (1 0 mg / ml) |
| 化合物 X | 1. 0 % w / v |
| リン酸ナトリウム、英国薬局方 | 3. 6 % w / v |
| 0. 1 M水酸化ナトリウム溶液 | 1 5. 0 % v / v |
| 注射用水 | 1 0 0 %になる量 |
| (g) : 注射剤 I I I | (1 mg / ml、p H 6に緩衝化) |
| 化合物 X | 0. 1 % w / v |
| リン酸ナトリウム、英国薬局方 | 2. 2 6 % w / v |
| クエン酸 | 0. 3 8 % w / v |

| | |
|-----------------|----------|
| ポリエチレングリコール 400 | 3.5% w/v |
| 注射用水 | 100%になる量 |

注釈

上記の配合物は、医薬の分野で周知の常法により調製できる。錠剤（a）～（c）は、たとえば酢酸フタル酸セルロースのコーティングを付与するために、常法により腸溶コーティングすることができる。

International Application No
PCT/GB 99/04325

| | | |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D239/48 C07D401/12 C07D239/50 A61K31/505 A61P35/00 | | |
| According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 11, 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 97712f, GHOSH, D.: "2,4-BIS(ARYLAMINO)-6-METHYLPYRIMIDINES AS ANTINICROBIAL AGENTS" page 648; XP002109184 abstract & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 58, no. 5, 1981, pages 512-13, INDIA | 1,14 |
| A | WO 91 18887 A (SMITH KLINE) 12 December 1991 (1991-12-12) page 38; claims | 1,14 |
| -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents: | | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 3 April 2000 | | 14/04/2000 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Francois, J |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 99/04325

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P, A | WO 99 50250 A (JANSSEN) 7 October 1999 (1999-10-07) the whole document | 1, 14 |

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 99/04325

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|-----------|---------------------|
| WO 9118887 | A | 12-12-1991 | AU | 7971691 A | 31-12-1991 |
| WO 9950250 | A | 07-10-1999 | AU | 3599699 A | 18-10-1999 |
| | | | EP | 0945443 A | 29-09-1999 |
| | | | EP | 0945442 A | 29-09-1999 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テーマコード [*] (参考) |
|--------------------------|--|----------------|--------------------------|
| A 6 1 P 19/00 | | A 6 1 P 19/00 | |
| | 19/02 | | 19/02 |
| | 25/00 | | 25/00 |
| | 27/02 | | 27/02 |
| | 29/00 | | 29/00 |
| | 1 0 1 | | 1 0 1 |
| | 35/00 | | 35/00 |
| | 37/06 | | 37/06 |
| C 0 7 D 239/50 | | C 0 7 D 239/50 | |
| | 401/12 | | 401/12 |
| | 403/12 | | 403/12 |
| | 409/12 | | 409/12 |
| | 413/12 | | 413/12 |
| | 417/12 | | 417/12 |
| (81)指定国 | EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW | | |
| (72)発明者 | ジュウズベリー, フィリップ・ジョン イギリス国チェシャー エスケイ10・4テ イージー, マクレスフィールド, アルダー レイ・パーク | | |
| (72)発明者 | ピース, ジェネット・エリザベス イギリス国チェシャー エスケイ10・4テ イージー, マクレスフィールド, アルダー レイ・パーク | | |

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 BB09 CC31 CC47
CC51 CC62 CC94 DD12 DD14
DD26 DD31 EE01
4C086 AA01 AA03 BB03 BC05 BC17
BC28 BC36 BC38 BC42 BC62
BC67 BC82 GA10 NA14 ZA01
ZA45 ZA89 ZA96 ZB08 ZB15
ZB26